

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a kybernetiky
Katedra kybernetiky a biomedicínckého inženýrství

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2012

Bc. Petr Konečný

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a kybernetiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

**Technická analýza glykemického indexu při
kontinuálním snímání**

**Technical Analysis of the Glycemic Index in Continuous
Measurement**

2012

Bc. Petr Konečný

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Petr Konečný**
Studijní program: N2649 Elektrotechnika
Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství
Téma: **Technická analýza glykemického indexu při kontinuální snímání**
Technical Analysis of the Glycemic Index in Continuous Measurement

Zásady pro vypracování:

1. Metody měření krevního cukru.
2. Technické prostředky pro měření glykémie.
3. Současná metodika stanovení glykemického indexu.
4. Návrh metodiky pro stanovení individuálního glykemického indexu.
5. Realizace metodiky na změřených datech a implementace do softwarového řešení.
6. Testování implementovaného software a zhodnocení práce.

Seznam doporučené odborné literatury:

1. PENHAKER, M.-IMRAMOVSKÝ, M.-TIEFENBACH, P. *Lékařské diagnostické přístroje*. 1.vyd. Ostrava: VŠB-Technická univerzita ostrava, 2004. 320 s. ISBN 80-248-0751-3.
2. MOHYLOVÁ J.- KRAJČA V. *Zpracování signálů v lékařství*. Žilinská universita, 2005. ISBN 80-8070-341-8.
3. BUERK, D. G. *Biosensors : Theory and Applications*. Lancaster (USA): Technomic, 1993. 232 s. ISBN 0-87762-975-7.
4. BRONZINO, J.D., et al. *The Biomedical Engineering Handbook*. 1 edition . Boca Raton: CRC Press, 1995. 2896 s. ISBN-13: 978-0849383465.
5. WEBSTER, J.-G. *Medical Instrumentation : Application and Design*. Hoboken (USA): Wiley, 1998. 691 s. ISBN 0-471-15368-0.
6. MARTINIK. K. *Obezita, nadváha, Od teorie k praxi*. Hradec Králové: Garamon s.r.o., 2008. 151 s. ISBN 978-80-86472-37-9.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Michal Prauzek, Ph.D.**

Datum zadání: 18.11.2011

Datum odevzdání: 04.05.2012

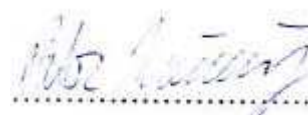
doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně. Uvedl jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpal.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Petr Konečný', written over a dotted line.

Bc. Petr Konečný

V Ostravě, dne 28. dubna 2012

Poděkování

Rád bych tímto poděkoval panu Ing. Michalovi Prauzkovi, Ph.D. za jeho ochotu, trpělivost a čas strávený při vzniku této práce.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá programováním software, který slouží k technické analýze glykemického indexu z kontinuálního snímání krevního cukru v programu MATLAB. Potřebná data jsou získána od 14 ti pacientů z kontinuálního monitoru glykémie od firmy MiniMed. Cílem práce je vytvoření software, který umožňuje určit typ a hodnotu glykemického indexu. Určení hodnoty indexu je provedeno na základě výpočtu obsahu plochy pod křivkou, která znázorňuje závislost koncentrace glykémie na čase. Software dále umožňuje vypočítat maximální, minimální a střední hodnotu koncentrace glykémie a při překročení stanovených mezí provede výpočet o kolik procent a o kolik minut z celého měření byly hodnoty nad nebo pod hranicí normy.

Klíčová slova

Glykemický index, inzulín, glykémie, glukometr, kontinuální monitoring glykémie, diabetes mellitus, selfmonitoring

Abstract

This thesis deals with the programming software that is used for technical analysis of the glycemic index of a continuous blood glucose sensing in MATLAB. The necessary data is obtained from 14 patients from the continuous glucose monitor made by MiniMed. The aim is to create software that allows to specify the type and value of the glycemic index. To determine the index is made on the basis of calculation for the area under the curve, which shows the blood glucoseconcentration dependence on time. The software also allows to calculate the maximum, minimum and mean blood glucose concentration and exceeding the specified limits will calculate the percentage and number of minutes of the measurement values were above or below the standard.

Key words

Glycemic index, insulin, glycemia, glucosemeter, continuous monitoring of blood glucose, diabetes mellitus, self-monitoring

Seznam použitých symbolů a zkratek

ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine transaminase
AST	Aspartate aminotransferase
CGMS	Continuous glucose monitoring system
ČDS	Česká diabetologická společnost
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EDTA	Ethylendiamintetraoctová kyselina
EKG	Elektrokardiogram
FAO	Food and Agriculture Organization
FN	Fakultní nemocnice
GADA	Protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové
GI	Glykemický index
GMT	Gamaglutamyltransferáza
GOD	Glukozooxidáza
GUI	Graphical user interface
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
HDL	High density lipoprotein
HLA	Human leukocyte antigens
IFCC	International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
ISO	International Standard
LADA	Latentní autoimunitní diabetes dospělých
LDL	Low density lipoprotein
LF	Lékařská fakulta
MODY	Maturity onset diabetes of the young

NADH	Nikotinamid adenin dinukleotid
oGTT	Orální glukózo toleranční test
PAD	Perorální antidiabetika
SMGB	Self monitoring of blood glucose
STOB	Stop obezitě
TSH	Thyroid-stimulating hormone
UK	Univerzita Karlova
WHO	World hospital organization

Obsah

1 Úvod	1
2 Metody měření krevního cukru	2
2.1 Diagnostika diabetu	2
2.2 Klasifikace diabetu	2
2.2.1 Diabetes mellitus 1. typu.....	3
2.2.2 Diabetes mellitus 2. typu.....	4
2.3 Sledování kompenzace diabetu	6
2.4 Další laboratorní metody užívané při diagnostice a klasifikaci diabetu	7
2.5 Selfmonitoring a kontinuální monitorace glykémie	10
2.5.1 Selfmonitoring glykémie.....	10
2.5.2 Hlavní funkce selfmonitoringu:	11
2.5.3 Indikace selfmonitoringu glykémie.....	12
2.5.4 Cílové hodnoty selfmonitoringu glykémie.....	13
2.6 Glukometry, technika selfmonitoringu glykémie	13
2.7 Vybrané principy využívané při konstrukci přístrojů	14
2.8 Praktické aspekty selfmonitoringu glykémie.....	16
2.8.1 Výběr pacienta	16
2.8.2 Výběr glukometru	16
2.8.3 Místa odběru	16
2.8.4 Frekvence selfmonitoringu	17
2.8.5 Zaznamenávání výsledků	17
2.8.6 Edukace, motivace pacientů.....	18
2.8.7 Problémy a limitace selfmonitoringu	18
2.8.8 Financování selfmonitoringu	18
3 Technické prostředky pro měření glykémie	19
3.1 Glukometry	19
3.1.1 Používané metody ke stanovení koncentrace glukózy pomocí glukometru.....	19
3.1.2 Technické parametry glukometru	22
3.2 Kontinuální monitory glykémie.....	24
4 Glykemický index a jeho výpočet	27
4.1 Definice	27
4.2 Způsob výpočtu glykemického indexu.....	28
4.3 Ovlivnění hladiny glykemického indexu.....	28
5 Vývojové diagramy	30
5.1 Algoritmus pro načtení dat	30
5.2 Algoritmus pro výpočet plochy a vypsání hodnoty glykemického indexu.....	31
5.2.1 Vzorec pro výpočet obsahu plochy pod křivkou.....	32
5.2.2 Grafické vyjádření lichoběžníkového pravidla	32
6 Softwarová realizace	33
7 Testování software na změřených datech	36

7.1 Test pacienta č. 1(den 9).....	36
7.2 Test pacienta č. 1(den 3).....	37
7.3 Test pacienta č. 2(den 3).....	37
7.4 Test pacienta č. 2(den 11).....	38
7.5 Test pacienta č. 3(den 6).....	39
7.6 Test pacienta č. 3(den 7).....	40
7.7 Zhodnocení testování software	40
8 Závěr	41
9 Literatura.....	43

1 Úvod

21. století je možné označit za období spojené s častým výskytem civilizačních nemocí., kde jednou z nich je také diabetes mellitus. Jedná se o nemoc spojenou s nedostatečnou produkcí inzulínu, která se vyskytuje v každém věkovém období. Avšak díky stálému vývoji zdravotnické technologie mohou žít kvalitně i lidé s tímto postižením, pokud budou dodržovat jasná kritéria vztahující se k danému onemocnění.

Hlavním cílem této práce je vytvoření softwaru, jehož podstata spočívá ve vyhodnocení naměřených dat z kontinuálních monitorů glykémie¹ a následného zjištění typu a hodnoty glykemického indexu.

Výsledky práce jsou prezentovány ve formě grafů, které umožňují lékaři nebo i samotnému pacientovi podat informace o průběhu kolísání hladiny glykémie v průběhu celého dne. Na základě vykreslených grafů je možné upravit stravovací režim pacienta tak, aby došlo k co nejmenšímu zatížení organismu způsobeného značným kolísáním hladiny glykémie. Úpravu stravovacího režimu lze mimo jiné zajistit příjmem potravin s vhodným glykemickým indexem. Ke stanovení typu a hodnoty glykemického indexu je využit vytvořený software.

Strukturu diplomové práce tvoří část teoretická a část praktická. V teoretické části je pozornost věnována vybraným metodám, které slouží ke zjištění hladiny krevního cukru, technickým prostředkům, jež umožňují měřit hladinu glykémie a objasnění pojmu glykemický index včetně metody jeho výpočtu. V praktické části se zabývám vytvořením softwaru a následným testováním funkčnosti nadefinovaných funkcí vycházejících z naměřených dat z kontinuálních monitorů glykémie.

¹ Pojem glykémie je možné ztotožnit s pojmem krevní cukr

2 Metody měření krevního cukru

Diabetes mellitus je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií, které vznikají jako následek defektů inzulínové sekrece, poruchy účinku inzulínu v cílových tkáních, a nebo jako kombinace obojího. Chronická hyperglykémie může u nemocných diabetem vést k poškození, dysfunkci, nebo až k úplnému selhání řady orgánů, především k poškození zraku, ledvin a krevních cév.

2.1 Diagnostika diabetu

Diagnostika diabetu je založena na měření glykémie v žilní krvi. K definitivní diagnóze tedy nelze použít hodnoty získané pomocí glukometru v kapilární krvi, či měřením kontinuální monitorací glykémie nebo jinými alternativními metodami. Stejně tak nelze k diagnostice diabetu použít naměřených hodnot glykovaného hemoglobinu. Při měření hodnoty glykémie glukometrem a dosažení patologického výsledku, by mělo rozhodně vést k přeměření glykémie v žilní krvi a při hraničním výsledku pak k provedení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT).

Při podezření na onemocnění diabetem mellitus je třeba podle standardů ČDS (česká diabetologická společnost) potvrdit diagnózu onemocnění běžným postupem:

- při přítomnosti klinických příznaků (žízeň a polydypsie, noční močení, polyurie, únava, hubnutí při normálním příjmu potravy, malátnost, poruchy vědomí až kóma, poruchy zrakové ostrosti, dech páchnoucí po acetonu) provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l a následně hodnota glykémie měřena nalačno v žilní plazmě vyšší než 7,0 mmol/l;
- při nepřítomnosti klinických příznaků a nález glykémie v žilní plazmě nalačno vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (nutno ověřit alespoň dvakrát);
- hodnota glykémie vyšší než 11,0 mmol/l po 2 hodinách při aplikaci oGTT. [2], [3]

2.2 Klasifikace diabetu

Diabetes mellitus (DM) je v současné době dělen na:

- DM 1. typu;
- DM 2. typu;
- ostatní specifické typy diabetu;

- gestační diabetes mellitus.

2.2.1 Diabetes mellitus 1. typu

Příčinou tohoto onemocnění je nedostatečná až chybějící endogenní produkce inzulínu v B-buňkách pankreatických ostrůvků. Faktory vedoucí ke vzniku DM 1. typu jsou jednak genetické a jednak faktory vnějšího prostředí. DM 1. typu je autoimunitní onemocnění zprostředkované T-lymfocyty. Geneticky daná náchylnost k onemocnění tohoto typu diabetu je významně ovlivněna geny třídy HLA (human leukocyte antigens), které jsou zodpovědné za imunitu. I když je genetická predispozice pokládána za zásadní podmínku vzniku DM 1. typu, sama o sobě toto onemocnění nevyvolá. Pro další rozvoj onemocnění je nutná další podmínka, kterou je setkání s noxou, která spustí autoimunitní proces, na jehož konci je autoimunitně zničená masa B-buněk.

Genetická složka se podílí na rozvoji DM 1. typu přibližně jednou třetinou rizika. Zbylé dvě třetiny způsobují vnější rizikové faktory. Na první místo mezi spouštěcí mechanismy autoimunitního procesu se řadí virová onemocnění. Vyloučeny však nejsou ani některé dietní vlivy a také stresové situace. Diabetogenní vliv mají i některé léky a toxické látky, které mohou přispívat ke snížení funkce B-buněk, ale není zatím 100 % potvrzeno, že zda je jejich vliv natolik silný, aby způsobil destrukci inzulínového aparátu. Nejznámější z virových infekcí předcházejících rozvoji DM 1. typu jsou viry příušnic, coxsackie B, zarděnek, cytomegaloviry, viry Epstein-Barrové.

DM 1. typu má několik vývojových fází, kdy jde nejprve o fáze subklinické, ve kterých je glukózový metabolismus ještě v mezích normy. Ve fázi genetického rizika nejsou B-buňky poškozeny. Dále následuje fáze celulární autoimunity, kdy probíhá inzulitida (infiltrace monocytů, lymfocytů a zánětlivých buněk do pankreatických ostrůvků) a glykémie nalačno i po zátěži jsou stále v normě. Teprve až dojde ke zničení 70 - 85 % B-buněk dochází k abnormalitám v glukózové homeostáze. Nejprve je postižena časná fáze inzulínové sekrece s izolovanou postprandiální hyperglykemií. Postupná další destrukce B-buněk se již klinicky projevuje hyperglykemií nalačno i po jídle.

DM 1. typu má podle klasifikace 2 subtypy:

- 1A-DM 1. typu tento typ je imunitně zprostředkovaný a je u něho pozitivní nález autoprotilátek;
- 1B-DM 1. typu tento typ je idiopatický, kdy autoprotilátky nejsou přítomny.

Diabetes mellitus 1. typu se může manifestovat v kterémkoliv věku. Jeho manifestace může být akutní nebo pomalá, latentní. Od toho se odvíjí pojmenování LADA (latentní autoimunitní diabetes dospělých), protože jde většinou o nemocné ve středním a pozdějším věku. Tento pojem se začal uplatňovat v odborné literatuře od poloviny 90. let jako výsledek diskuzí o problému s „neklasifikovatelným diabetem“ a to nejen kvůli klasifikaci, ale

i správnému terapeutickému vedení cukrovky. Diabetes při manifestaci a v prvních letech svého trvání má známky svědčící spíše pro DM 2. typu a proto se za něj taky často považuje. Teprve po několika letech objeví jednoznačný inzulínový deficit a nutnost inzulínové léčby. Z autoprotilátek jsou nejčastěji detekovány protilátky anti-GAD (GADA, protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové).

2.2.2 Diabetes mellitus 2. typu

Tento typ diabetu je onemocnění s genetickou predispozicí, která je polygenní, a na její manifestaci se dále podílejí vlivy vnějšího prostředí. Aby došlo k hyperglykémii, je nutná současná přítomnost inzulínové rezistence a inzulínového deficitu. Inzulínová rezistence znamená sníženou citlivost periferních tkání na působení endogenního inzulínu. U inzulínového deficitu dochází k abnormální glukózové homeostáze. V průběhu let dochází k postupnému snižování vlastní produkce inzulínu a dochází k absolutnímu inzulínovému deficitu.

Pokud je hlavním etiologickým činitelem inzulínová rezistence, tak je DM 2. typu klasifikován jako subtyp 1A, pokud převažuje inzulínový deficit, tak hovoříme o subtypu 1B. Většina diabetiků 2. typu je obézní a jejich diabetes je jedním z projevů syndromu inzulínové rezistence (metabolický syndrom).

Genetická vloha pro onemocnění diabetem 2. typu je silnější komponentou než u DM 1. typu a představuje 40-80% celkového rizika vzniku tohoto onemocnění. DM 2. typu je prokazatelně vysoce konkordantní, udává se společný výskyt u monozygotních dvojčat v 60 až 90 % a u heterozygotních dvojčat je to v 18-35 %. Většinou jsou vrozené obě vlohy, jak inzulínový deficit, tak inzulínová rezistence. V současné době zatím nelze identifikovat a lokalizovat patřičný gen, který je nositelem rizika DM 2. typu, ale je diskutována velká řada kandidátních genů, mezi které patří geny mající biologické funkce v udržování glukózové homeostázy, geny zodpovědné za vrozené choroby včetně diabetu, geny známe pro subtyp diabetu MODY (který vytváří samostatnou skupinu monogeně podmíněného diabetu).

Nepochybně není daleko doba, kdy se vyřeší složitá otázka genetického pozadí pro onemocnění DM 2. typu, i když mnohotvárnost kombinací tohoto polygenně podmíněného onemocnění zůstane dlouho problémem. Do budoucí možné genetické intervence je však ještě mnohé k vyřešení, ale dříve je důležité se věnovat zevním rizikovým faktorům (nadbytečný příjem energie, fyzická inaktivita) a upravit životní styl tak, aby se rizika pro rozvoj DM 2. typu uplatňovaly co nejméně.

Diabetes mellitus 2. typu je choroba postihující převážně dospělou populaci s maximem výskytu ve věku nad 55 až 60 let. Bohužel v posledních letech se lékaři v zemích s rostoucí prevalencí obezity setkávají stále častěji s DM 2. typu i u mladších věkových skupin, dokonce i u dětí.

Vyjma diagnózy diabetes mellitus se naměřená glykémie může pohybovat v mezních hodnotách, které jsou definovány, jako lačná glykémie v rozmezí 5,6-7,0 mmol/l, popřípadě

glykémie 2 hodiny po podání glukózy při oGTT v rozmezí hodnot 7,6-11,0 mmol/l. V těchto případech se jedná o zvýšení glykémie nalačno (IFG – impaired fasting glucose), která odpovídá prvnímu případu a v druhém případě se jedná o poruchu glukózové tolerance (IGT – impaired glucose tolerance). Diagnóza diabetu by pak měla být potvrzena, nebo vyloučena při provedení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT). Při oGTT se hodnota glykémie zjišťuje v plazmě žilní krve nalačno a 2 hodiny po vypití 75 g glukózy. Zdali je hodnota lačné glykémie vyšší než 7 mmol/l, je diagnóza diabetu potvrzena a již není nutno dále pokračovat v oGTT. Zdali je hodnota glykémie nalačno nižší než 7,1 mmol/l, rozhoduje o diagnóze diabetu hodnota glykémie 2 hodiny po vypití 75 gramů roztoku glukózy. Ta pak klasifikuje pacienta buď jako nediabetika (glykémie < 7,8 mmol/l), jako pacienta s porušenou glukózovou tolerancí $\geq 7,8$ mmol/l až < 11,1 mmol/l, nebo pacienta s diabetem (glykémie $\geq 11,1$ mmol/l).

Zvýšená glykémie nalačno i porucha glukózové tolerance sice nesplňují podle současných kritérií diagnózu diabetu, avšak ztotožňují jedince s výrazně zvýšeným rizikem vzniku tohoto onemocnění, kde tyto stavy jsou v současné době označovány jako prediabetes. Z praktického hlediska je přesná klasifikace diabetes a prediabetes důležitá hlavně proto, že u pacientů u kterých bylo diagnostikováno onemocnění diabetus mellitus, je až na vzácné výjimky indikována farmakologická intervence, kdežto u pacientů s prediabetem klademe hlavně důraz především na režimová opatření a farmakologickou intervenci (většinou nasazení metforminu) zvažujeme zejména u pacientů s dalším rizikovým faktorem (obezita, pozitivní rodinná anamnéza diabetu, dyslipidemie apod.). Režimová opatření a dieta jsou samozřejmě kromě farmakoterapie nedílnou součástí léčby pacientů s diagnózou diabetu.

Z praktického hlediska je také nutné se zmínit, že hodnoty glykémie pro diagnostiku diabetu jsou stanoveny v podstatě arbitrárně a obdobně jako řada jiných arbitrárně stanovených kritérií mohou být a nečítka jsou postupně upravovány (zpřísňovány).

Pro úplnost se ještě zmíním, že vzhledem k často pozdní diagnóze DM 2. typu je vhodné u těchto skupin pacientů provádět aktivní diabetický screening.

Vyšetření se provádí v žilní plazmě nebo v plné kapilární krvi:

- jednou za dva roky (u nerizikových pacientů jako součást preventivních prohlídek);
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (nemocní s kardiovaskulární příhodou v anamnéze, diabetes v rodině, věk nad 40 let, arteriální hypertenze, obezita, dyslipidemie, hyperlipoproteinemie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, textační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg);
- ihned u osob se zřejmými příznaky.

Do skupiny ostatních specifických typů diabetu patří diabetes při genetických defektech beta-buněk, diabetes vyvolaný genetickými defekty účinků inzulinu, diabetes při

endokrinopatiích, při onemocnění exokrinního pankreatu, diabetes indukovaný chemikáliemi, infekcemi a léky, méně obvyklé typy imunologicky podmíněného diabetu a genetické syndromy občas provázené diabetem.

Za zmínění také stojí tzv. MODY diabetes (maturity-onset diabetes of the young), jehož výskyt se v naší populaci vyskytuje častěji než jeho diagnostika. V České republice se předpokládá že diagnózu MODY diabetes může mít 3-5 % všech diabetiků. MODY diabetes má autozomálně dominantní dědičnost, což znamená, že potomci nositele diabetické MODY mají 50 % pravděpodobnost vzniku diabetu. Tento typ diabetu je možné diagnostikovat genetickým vyšetřením DNA.

K vyšetření MODY genů jsou indikováni pacienti, kteří mají vždy pozitivní rodinnou anamnézu diabetu (poruchy glukózové tolerance, gestačního diabetu, mírné hyperglykémie) s výskytem nemoci do 30 let věku v každé generaci. V případě podezření na onemocnění MODY diabetem, by měl být vzorek na vyšetření DNA (dvě 5 ml zkumavky s EDTA) odeslán společně s vyplněným dotazníkem na Pediatrickou kliniku FN Motol a 2. LF UK.

Ve skupině štíhlých diabetiků 2. typu se také často skrývají diabetici typu LADA (latent autoimmune diabetes in the adults). U tohoto typu diabetu, který z hlediska klasifikace patří do skupiny DM 1. typu, dochází rovněž autoimunitně podmíněné destrukci β -buněk a postupnému rozvoji inzulínové deficiencie. U tohoto typu diabetu dochází k pozvolnému a mírnému průběhu, chybí u něj typické příznaky diabetu, a proto je často zařazován do DM 2. typu a je léčen z počátku perorálními antidiabetiky. Po různé dlouhé době dochází u pacientů postižených tímto typem diabetu k progresi deficitu inzulínové sekrece a nutnosti přechodu na léčbu inzulínem. Tento typ diabetu charakterizuje přítomnost protilátek (anti-GAD), tj. proti glutamátdekarboxyláze), jejichž pozitiva potvrzuje diagnózu onemocnění. [2], [3], [4]

2.3 Sledování kompenzace diabetu

Ke sledování kompenzace diabetu se využívá hodnota glykovaného hemoglobinu. Glykovaný hemoglobin vzniká neenzymatickou reakcí mezi glukózou a hemoglobinem tzv. glykací. Procento glykovaného hemoglobinu odráží hladiny glykémie za poslední 2-3 měsíce. Z praktického hlediska je nutné si uvědomit, že výrazné častější hypoglykémie mohou hladinu glykovaného hemoglobinu uměle snížit, a zamaskovat tak vliv hyperglykemií. Hodnotu glykovaného hemoglobinu je tak nutno hodnotit v kontextu glykemických profilů. Existuje několik spíše vzácných onemocnění, které mohou procento glykovaného hemoglobinu ovlivnit. Falešně nízká hodnota glykovaného hemoglobinu se může vyskytnout například u hemolytické anémie. Početnost vyšetření glykovaného hemoglobinu je ovlivněna typem diabetu, použité léčbě a aktuální kompenzací. U pacientů, kteří trpí onemocněním DM 1. typu na intenzifikované inzulínoterapii sledujeme glykovaný hemoglobin zpravidla co tři měsíce, u uspokojivě kompenzovaných diabetiků na PAD (perorální antidiabetika) postačí kontrolovat každých šest, eventuálně každých 12 měsíců.

V současné době jsou celosvětově využívány dvě metodiky s rozdílnou kalibrací pro stanovení glykovaného hemoglobinu, které se v jednotlivých zemích liší. V České republice je využívána kalibrace dle IFCC (International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). V rámci IFCC kalibrace je za normální hodnotu glykovaného hemoglobinu považována hodnota pod 4 %, optimální kompenzace je vymezena na hodnotu do 4,5 %. Avšak v několika evropských zemích i v USA je používána kalibrace dle DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), kde jsou naměřené hodnoty glykovaného hemoglobinu vyšší. Tato kalibrace se v minulosti používala také v České republice.

Horní hranicí glykovaného hemoglobinu podle kalibrace DCCT odpovídá hodnota 5,8 % a cílové hodnotě optimální kompenzace odpovídá hodnota 6,2 % dle DCCT, což jsou hodnoty značně větší než podle IFCC kalibrace používané u nás v České republice. Důvodem proč zde tyto rozdíly uvádím, je ten, že v převládající většině zahraničních studií je uváděná hodnota glykovaného hemoglobinu podle DCCT kalibrace, nikoli podle IFCC kalibrace, která se používá u „nás“ v České republice. V řadě případů pak může dojít k nesrovnalostem, pokud není toto objasněno. [2], [3]

2.4 Další laboratorní metody užívané při diagnostice a klasifikaci diabetu

U jedinců, kteří mají podezření na onemocnění diabetes mellitus 1. typu může být užitečné také stanovení specifických protilátek spojených s autoimunitním procesem. Toto stanovení má hlavní význam především u pacientů s pomalu probíhajícím autoimunitním procesem (typ LADA – latent autoimmune diabetes of adult), kde je pozitivita protilátek anti-GAD jedním ze základních diagnostických kritérií tohoto podtypu diabetu.

ČDS přesně definuje vyšetření při zjištění diagnózy diabetes mellitus (tab. 2 - 1) a průběžnou standardní péči o diabetika (tab. 2 - 2).

Indikace návrhu genetického vyšetření má smysl prakticky pouze při podezření na MODY diabetes (ostatní geneticky podmíněné příčiny jsou mimořádně ojedinělé).

Vyšetření anti-GAD protilátek se provádí při snaze o potvrzení onemocnění DM 1. typu, eventuálně typu LADA, avšak nemá smysl toto vyšetření provádět rutinně u všech diabetiků 1. typu.

U některých případů může být prospěšné vyšetření bazálního a stimulovaného C-peptidu. Měření C-peptidu se provádí nalačno a po standardní snídani. C-peptid je vedlejším produktem štěpení proinzulinu tvořícího se v beta-buňkách pankreatu. Měření C-peptidu se používá k určení endogenní inzulínové sekrece. Vyšetření C-peptidu nepatří mezi rutinní metody u diabetiků. Obvykle jeho vyšetření může mít smysl při stanovení stupně deficitu inzulínové sekrece, nebo může být pomocným ukazatelem při diagnóze DM typu LADA a mnohdy slouží jako pomocník při rozhodování o změně léčby perorálními antidiabetiky

na léčbu inzulínem. Toto stanovení je poměrně nákladné, které může být ovlivněno celou řadou faktorů. Typicky je sekrece C-peptidu snižena při výrazné hyperglykémii. Tudíž nemá smysl toto vyšetření provádět při prvozáchytu diabetu s výraznými hyperglykémii ani při jeho významné dekompenzaci. Normální hladiny C-peptidu se pohybují mezi 200 - 600 pmol/l a 2 hodiny po stimulaci obvykle 2 - 4krát stopnou. Pacienti s dlouholetou anamnézou DM 1. typu mají hladiny C-peptidu neměřitelné. [1], [2], [3]

Tab. 2 - 1 Vyšetření při zjištění diagnózy diabetes mellitus (podle standardů ČDS) [2]

U každého nově zjištěného diabetika získá ošetřující lékař anamnestická data, provede fyzikální a pomocná laboratorní vyšetření a stanoví léčebný plán.
Anamnéza:
<ul style="list-style-type: none"> - symptomy nemoci; - rizikové faktory aterosklerózy (kouření, hypertenze, obezita, hyperlipoproteinemie, rodinná anamnéza); - dietní návyky, stav výživy; - fyzická aktivita; - podrobnosti v dosavadní terapii; - přítomnost jiných onemocnění ve vztahu ke komplikacím diabetu (oči, srdce, cévy, ledviny, nervový systém); - psychosociální a ekonomické faktory ovlivňující léčbu; - frekvence, závažnost a příčina akutních komplikací; - gestační anamnéza (hmotnost dětí, narození mrtvého dítěte apod.); - rodinná anamnéza diabetu a dalších endokrinních onemocnění; - choroby, u nichž může být diabetes sekundárním onemocněním;
Fyzikální vyšetření:
<ul style="list-style-type: none"> - výška, hmotnost, hmotnostní index BMI (podíl hmotnosti v kg a druhé mocniny výšky v metrech), obvod pasu v cm; - krevní tlak; - vyšetření srdce, posouzení tepové frekvence; - vyšetření kůže; - vyšetření krčních tepen a tepen dolních končetin; - vyšetření štítné žlázy; - neurologické vyšetření; - orientační vyšetření dolních končetin; - oftalmologické vyšetření (oční pozadí).
Laboratorní vyšetření:
<ul style="list-style-type: none"> - glykémie nalačno a postprandiálně (znalost obou se doporučuje); - lipidy (celkový cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy); - Na, K, Cl, Ca, fosfáty, močovina, kreatinin, kyselina močová v séru, ALT, AST, ALP a GMT; - glykovaný hemoglobin (HbA1c); - v moči: cukr, bílkovina, ketony semikvantitativně, močový sediment, kulturační vyšetření. - C-peptid (individuálně při nejistém rozlišení diabetu 1. a 2. typu); - TSH při podezření na tyreopatii.
Další vyšetření:
EKG

Tab. 2 - 2 Průběžná standardní péče o diabetika (podle standardů ČDS) [2]

<p>Při každé kontrole diabetika má být</p> <ul style="list-style-type: none"> a) posouzena kompenzace diabetu, b) zváženo dosažení stanovených terapeutických cílů, c) revidována dietní a medikamentózní opatření, d) prováděna individuální edukace. <p>Frekvence návštěv je závislá na dosažené metabolické kompenzaci, změnách terapeutického režimu, přítomnosti komplikací a celkovém zdravotním stavu.</p> <p>Pacienti začínající léčbu mohou potřebovat kontroly i jednou týdně až do doby, kdy se dosáhne uspokojivé kompenzace. Pacienti počínající aplikovat inzulin nebo ti, u nichž byla provedena významná terapeutická změna, mohou potřebovat lékařské vyšetření případně i denně.</p> <p>Další kontroly u stabilizovaných nemocných léčených inzulínem mají být jednou za 2-3 měsíce, u pacientů na perorálních antidiabeticích za 3-6 měsíců, nejméně jednou za půl roku.</p>
Náplň vyšetření
<p>Anamnéza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - frekvence, příčina a závažnost hypo- nebo hyperglykemií; - kontrola dodržování dietních opatření; - aktuální farmakoterapie; - úprava léčebného programu samotným pacientem; - symptomy svědčící o rozvoji komplikací; - psychosociální problémy.
<p>Fyzikální vyšetření:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tělesná hmotnost a krevní tlak při každé kontrole; - vyšetření dolních končetin jednou ročně; - oční vyšetření jednou ročně.
<p>Laboratorní vyšetření:</p> <ul style="list-style-type: none"> - glykémie nalačno či postprandiálně; - glykovaný hemoglobin jednou ročně u všech pacientů, u pacientů léčených inzulínem jednou za 3 měsíce, jinak dle stavu, u pacientů léčených PAD jednou za 3-6 měsíců; - vyšetření, u nichž byla dříve zjištěna patologická hodnota; - moč semikvantitativně (cukr, bílkovina, ketony); - albuminurie (poměr albuminu/kreatininu v ranní moči) kvantitativně (u diabetiků mladších 70 let jednou ročně při negativním nálezu, při patologických hodnotách je třeba postupovat individuálně). <p>Roční kontrola: Jednou ročně je pacient komplexně vyšetřen. U nemocných nad 70 let věku a u těch, kde byla hodnota lipidového profilu dvakrát v mezích normy, není toto vyšetření nutno provádět každoročně.</p>

Tab. 2 - 3 Cíle léčby nemocného s diabetem (podle standardů ČDS) [2]

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA1c(%) ²	< 4,5 (< 6,0)
Glykémie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l)	≤ 6,0 (< 7,0)
Hodnoty glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring) nalačno/před jídlem (mmol/l)	4,0-6,0 (< 8,0)
postprandiální (mmol/l)	5,0-7,0 (< 9,0)
Krevní tlak (mm Hg)	< 130/80
při proteinurii nad 1 g/24 u diabetu 2. typu či mikroalbuminurii u diabetu 1. typu	< 125/75
Krevní lipidy	
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL-cholesterol (mmol/l) ³	< 2,5
HDL-cholesterol (mmol/l) : muži/ženy	> 1/> 1,2
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
body mass index ⁴	< 27
obvod pasu: ženy (cm)/muži (cm)	< 80/< 94
Celková dávka inzulínu/24hodin/kg hmotnosti (j.)	< 0,6

2.5 Selfmonitoring a kontinuální monitorace glykémie

Selfmonitoring nebo také samostatná kontrola diabetu představuje kontrolu vybraných parametrů, které se vážou ke kompenzaci diabetu samotného pacienta. Tato metoda zahrnuje především kontrolu glykémie (SMGB – self monitoring of blood glucose), ale také kontrolu glykosurie, ketonurie a také kontrolu glykovaného hemoglobinu. Selfmonitoring slouží pro dosažení úspěšné a dlouhodobé kompenzace diabetu a umožňuje lékaři i pacientovi adekvátně upravovat terapeutický režim podle individuálních potřeb pacienta.

2.5.1 Selfmonitoring glykémie

Selfmonitoring glykémie je měření krevního cukru odebrané z kapilární krve, které provádí pacient pomocí přenosného glukometru. Selfmonitoring umožňuje pacientovi poskytnout informace o aktuální glykemické kompenzaci a představuje tak jeden z nejdůležitějších prostředků účinné a zároveň bezpečné léčby diabetu.

² HbA1c – glykovaný hemoglobin – podle IFCC s normálními hodnotami do 4 %

³ u diabetiků po kardiovaskulární příhodě LDL-cholesterol pod 2,0 mmol/l

⁴ u nemocných s nadváhou a obezitou je cílem redukce hmotnosti o 5-10 % a následně ji udržet

Tím, že dochází k záznamu aktuálního glykemického profilu v průběhu celého dne, poskytuje selfmonitoring důležité informace doplňující vyšetření glykovaného hemoglobinu (HbA1c) jakožto hlavního parametru, který se používá k hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu. Glykovaný hemoglobin odráží průměrnou hodnotu hladiny glykemie naměřenou za poslední týdny až měsíce, avšak není schopen postihnout akutní glykemické výkyvy. Hlavní výhoda selfmonitoringu je ta, že dokáže odhalit náhlé změny glykemie ve smyslu hyper- nebo hypoglykémie a včas na ně upozornit, což zvyšuje účinnost i bezpečnost léčby diabetika. Znalost hodnot lačné a postprandiální (po jídle) glykemie pomáhá k výběru toho nejvhodnějšího terapeutického režimu a umožňuje jeho dynamické úpravy. Selfmonitoring také slouží k tomu, že aktivně zapojí pacienta do léčebného procesu a slouží jako významný edukační a motivační nástroj.

2.5.2 Hlavní funkce selfmonitoringu:

- **Denní glykemický profil** – pomocí selfmonitoringu se mohou identifikovat změny glykemií, které mohou nastat v průběhu dne a zachytit tak závažné glykemické výkyvy. Selfmonitoring též pomáhá hledat příčiny závažných hypoglykemií, čímž se zvyšuje bezpečnost léčby. Dále dokáže zhodnotit variabilitu glykemických exkurzí, které se vyskytují v průběhu dne i mezi jednotlivými dny. Tato variabilita se ukazuje být jedním z významných faktorů rozvoje chronických komplikací diabetu a její objektivizace má svůj význam hlavně u nedostatečně kompenzovaných pacientů, kteří trpí častými hypoglykemiemi, které mimo jiné vedou k falešně nízkým hodnotám glykovaného hemoglobinu.
- **Vliv diety, fyzické aktivity a léků na glykemii** – dietní a režimová opatření spolu s medikací, mohou mít u pacientů odlišné působení na glykemickou kompenzaci. Výhoda selfmonitoringu je v tom, že dokáže zhodnotit efekt vybraných léčebných intervencí u daného jedince a zvolit tak vhodnou léčebnou kombinaci.
- **Bezpečnost terapie** – těsná kompenzace glykemie s sebou přináší zvýšené riziko vzniku hypoglykemií, které mohou být pro pacienta stejně ohrožující jako chronická hyperglykemie. Díky selfmonitoringu je pacient schopen si při výskytu příznaků hypoglykemie včas verifikovat hladinu glykemie a adekvátně zareagovat. Selfmonitoring také umožňuje pacientovi upravovat jeho dávky antidiabetik nebo inzulínu v případě zvýšené fyzické aktivity, nebo sníženému příjmu potravy. U pacientů trpících nočními hypoglykemiemi nebo s porušeným vnímáním hypoglykemie je selfmonitoring základní nástroj k jejich identifikaci.
- **Edukace a motivace pacientů** – u diabetických pacientů selfmonitoring slouží k možnosti zjištění jak jeho organismus reaguje na různé léčebné intervence.

Pacient se může přesvědčit o tom, jak a které typy potravin zvyšují jeho glykemii, jaký efekt mají na něj různé fyzické aktivity a jak se chová hladina glykemie po užití různých typů léků. Samostatné kontrolování glykemie tak dává diabetikovi možnost se aktivně podílet na zvládnutí jeho nemoci a zároveň slouží jako motivace k lepšímu dodržování veškerých léčebných opatření.

2.5.3 Indikace selfmonitoringu glykemie

Selfmonitoring glykemie je indikován vždy, když je snaha o co nejtěsnější a nejbezpečnější glykemickou kompenzaci, při změně léčebného režimu a u stavů ohrožených závažnými akutními výkyvy glykemie. Nejčastější indikace selfmonitoringu uvádím v tabulce 2 - 5.

Tab. 2 - 5 Hlavní indikace selfmonitoringu glykemie [2]

Diabetes mellitus 1. typu
Diabetes mellitus 2. typu na inzulinoterapii (intenzifikovaný i konvenční režim, inzulinová pumpa)
Nestabilní glykemie – závažné hypo- nebo hyperglykémie
Snížené vnímání hypoglykemie až fenomén nepoznané hypoglykemie
Diskrepance mezi glykovaným hemoglobinem a glykemií nalačno a klinickým stavem
Změna terapeutického režimu – dieta, režimová opatření, medikace
Zahájení léčby
Zvýšená fyzická zátěž – sport, práce apod.
Interkurentní onemocnění, infekce, operace, hyperglykemizující medikace
Gravidita
Cestování
Edukace, motivace, zlepšení compliance

Četné studie prokázaly, že selfmonitoring je jednoznačným přínosem u diabetiků léčených inzulinem bez ohledu na to, zda se jedná o diabetiky trpící prvním nebo druhým typem DM. Dostatečně časté měření glykemie je nezbytné, k úspěšné léčbě intenzifikovanou inzulinoterapií. Ranní lačná glykemie, která odráží hlavně noční hepatální produkci glukózy, slouží hlavně k úpravě bazálního inzulinu. Podle preprandiální a postprandiální hodnoty glykemie jsou upravovány dávky rychle působícího prandiálního inzulinu.

Situace u pacientů kteří jsou léčeni perorálními antidiabetiky nebo jenom dietními a režimovými opatřeními není tak jednoznačná. Původně využití metody selfmonitoringu nebylo považováno u těchto pacientů za příliš důležité. V posledních letech se ale objevují důkazy o prospěšnosti SMBG i u diabetiků bez léčby inzulinem. Zdá se, že selfmonitoring u těchto pacientů má pozitivní efekt a do jisté míry způsobuje i zvýšení adherence k terapii, hlavně u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem. Proto by se selfmonitoring u těchto pacientů měl uplatňovat hlavně v úvodu léčby a dále pak při každé změně terapeutického režimu.

Indikace selfmonitoringu je dále zařazena v řadě dalších situací, které vyžadují zpřísnění režimu glykemické kontroly nebo úpravu léčebného režimu, jako jsou např. těhotenství, zvýšená fyzikální zátěž, cestování nebo změna jídelníčku.

2.5.4 Cílové hodnoty selfmonitoringu glykemie

Cílové hodnoty bazální a postprandiální glykemie vycházejí z doporučení odborných společností a jsou uvedeny v tabulce 2 – 6. Někdy je třeba tyto hodnoty poupravit, vzhledem k individuálním potřebám různých pacientů. [1], [2]

Tab. 2 - 6 Cílové hodnoty selfmonitoringu glykemie [2]

Česká diabetologická společnost	Bazální glykemie	$\leq 6,0$ mmol/l
	Postprandiální glykemie	$\leq 7,5$ mmol/l
American Diabetes Association (ADA)	Preprandiální glykemie	5,0-7,2 mmol/l
	Maximální postprandiální glykemie	< 10 mmol/l

2.6 Glukometry, technika selfmonitoringu glykemie

Rozvoj selfmonitoringu glykemie byl podmíněn vznikem a vývojem osobních glukometrů umožňujících přesunout měření glykemie z laboratoří do rukou samotných pacientů. Od dob prvních glukometrů, které se vyskytly v 70. letech, došlo ke značnému technickému vývoji. Výrazně se snížilo množství potřebné krve (v současnosti méně než 1 μ l), došlo ke zkrácení času vyšetření (z 1 minuty na pár sekund) a zlepšila se přesnost měření i při nízkých či vysokých glykemiích. Glukometry současné doby používají testovací proužky potažené specifickými enzymy (glukózaoxidáza, glukózadehydrogenáza, hexokináza), které mění krevní glukózu na glukurovanou kyselinu a na peroxid vodíku. Ke kvantifikaci této reakce jsou používány nejčastěji fotometrické a elektrochemické metody.

Přesnost glukometrů úplně neodpovídá přesnosti specializovaných laboratorních přístrojů, avšak plně dostačuje k potřebám klinické praxe. Kritéria Mezinárodní organizace pro standardizaci (ISO) uvádějí, že minimálně 95 % naměřených hodnot musí být v rozmezí do 0,8 mmol/l od referenční hodnoty při hladinách pod 4,2 mmol/l a do 20 % od referenční hodnoty při vyšších hodnotách.

Glukometry stanovují glykemii nejčastěji z kapilární krve. Jelikož v plné krvi jsou obsaženy erytrocyty s nižší koncentrací glukózy, je koncentrace glukózy v plné krvi asi o 15 % nižší než v žilní plazmě. Z tohoto důvodu anemie mírně zvyšuje hodnoty glykemie zachycené selfmonitoringem. Většina současných glukometrů je kalibrována tak, aby naměřená hodnota byla ekvivalentní plazmatické glukóze za předpokladu normálního hematokritu.

Proužky do glukometru se liší podle typu přístroje a značky producenta. Konkrétní balení proužku se musí v daném glukometru před použitím nejprve nakalibrovat. U starších

typů ke kalibraci slouží speciální druh proužku, u novější typů dojde k automatické kalibraci měřicího proužku po jeho vložení, což vede ke zjednodušení obsluhy.

V současné době je k dispozici velká škála glukometrů, kde mnoho z nich nabízí kromě základního měření glykemie i další funkce. Standardní funkcí je využívání paměti glukometru, čímž dochází ke konci pracnému ukládání výsledků pacientem samotným. Většina přístrojů je také schopna vypočítat průměrnou glykemii za den nebo po celé monitorovací období. Některé glukometry mají také funkci přiřazování činnosti ke konkrétní glykemii jako např. jídlo, spánek, pohybovou aktivitu, dávku inzulínu apod. U novějších modelů je také možnost stažení dat do počítače, kde mohou být následně analyzována pomocí speciálního softwaru. [1], [5], [6]

2.7 Vybrané principy využívané při konstrukci přístrojů

Přístroje pro měření glykemie jsou založeny na různých fyzikálních vlastnostech glukózy. Jeden z nejpoužívanějších a z hlediska přístrojů nejrozšířenějším je využití elektrochemického principu, fluorescenční princip a optický princip je považován spíše za alternativní metodu.

Využívány jsou i různé cesty, které slouží k získání měřeného materiálu, nejrozšířenější jsou přístroje, jejichž senzor je zaveden přímo do podkoží, kdy jeden funkční systém využívá principu mikrodialyzační sondy a jeden k získání materiálu využívá iontoforézu.

- Elektrochemický princip – základní částí přístroje je elektroda (senzor), která se zavádí asi 15 mm do podkoží, nejčastěji do břicha v okolí pupku. Třielektrodový senzor je pokryt vrstvou enzymu glukosidázy, na jejímž povrchu dochází k přeměně glukózy na kyselinu glukonovou a peroxid vodíku. Peroxid se pak rozpadá na vodík, kyslík a volné elektrony, jež jsou ve formě elektrického proudu zaznamenávány na registrační elektrodě. Výsledný elektrický proud je pak v určitých intervalech měřen a zaznamenáván v paměťovém modulu.
- Mikrodialyzační princip – systém využívá princip mikrodialýzy, kdy je z podkoží speciálním roztokem intersticiální tekutina vymývána a vyvedena k mimotělně umístěnému senzoru. Zde je opět na principu glukózooxidázové reakce stanovena koncentrace glukózy v krvi.
- Reverzní iontoforéza – elektrický proud probíhající mezi dvěma elektrodami přiloženými na kůži přivádí intersticiální tekutinu k povrchu a zde z ní glukóza přestupuje do hydrogelového polštářku obsahujícího glukózooxidázu, kde probíhá obvyklá výše uvedená reakce. Algoritmus, podle kterého je generována hodnota koncentrace glukózy, bere v úvahu též aktuální kožní teplotu. Mezi slabiny tohoto principu patřila vedle relativně dlouhé iniciační doby (3 h)

především častá iritace kůže a výpadky měření při pocení a chladu. Také senzor (hydrogel) je třeba měnit po 12 hodinách.

- Ultrazvuk – je další metodou, jak neinvazivně získat tekutinu z podkoží. Systémy využívají piezoelektrickou metodu získání vln o 20 kHz, které zvýší permeabilitu kůže pro intersticiální tekutinu. V ní je pak senzorem měřena koncentrace glukózy.
- Fluorescenční principy – systémy jsou založeny na látkách měnících fluorescenční vlastnosti podle aktuálních hodnot glykémie. Změněná fluorescenční hladina je vyhodnocena pomocí speciálních čidel. Zajímavým využitím této metody je detekce glukózy v slzách, která je v korelaci s glykemií v krvi s odstupem max. 30 min. K tomuto účelu bylo vytvořeno čidlo umístěné v čiré kontaktní čočce umožňující nebolestivé měření glykémie. Dosud je však systém užíván pouze v experimentálním modu.
- Polarimetre – využívá vlastnost glukózy otáčet rovinu polarizovaného světla. Přístroje vyvíjené na tomto principu jsou založeny na měření koncentrace glukózy v nitrooční tekutině, kde změny koncentrace glukózy kopírují koncentraci glukózy v krvi do 5 min. Systémy využívají průchodu světla rohovkou nebo odrazu od retiny.
- Měření konduktivity a tepelné kapacity – na tomto principu je založen přístroj Glucotrack. Jde o neinvazivní senzor, který je klipem přitisknut kušnímu lalůčku, jeho výhodou má být též jeho avizovaná kalibrace 1krát měsíčně. Přístroj je ve fázi testování a dosud nebyla publikována žádná relevantní data potvrzující funkčnost a přesnost.
- Viskozimetrie – přístroj využívá změn ve viskozitě concavalinu závislé na koncentraci glukózy intersticiální tekutiny získané mikrodialyzační sondou. Systém byl popsán počátkem století, ale zprávy o jeho dalším osudu v současnosti nejsou k dispozici.
- Absorpční spektrofotometre – světlo se po kontaktu s biologickou tkání mění (absorpce, odraz) v proporcích odpovídajících chemickému složení příslušné tkáně. Možnost popsat tyto změny v souvislosti s koncentrací glukózy vedla k řadě pokusů v různých vlnových délkách. Z mnoha pokusů zmíním dva přístroje v experimentálním použití: The Sugar Track (650, 880, 940, 1300 nm) a Sensys (750-2500 nm) přinášející kontinuální data o glykemických exkurzích podkoží. [1]

2.8 Praktické aspekty selfmonitoringu glykemie

Základním předpokladem úspěchu selfmonitoringu je dostatečně motivovaný a redukováný pacient schopný si v pravidelných intervalech měřit glykemii, zprostředkovat výsledky monitoringu diabetologovi a ve spolupráci s ním upravit terapeutický režim. Správný algoritmus selfmonitoringu je popsán následujícími kroky:

- stanovení cílových hladin bazální, postprandiální a postabsorpční glykémie;
- shromáždění údajů o hladinách glykemie, složení a příjmu potravy (sacharidy, lipidy), dávkách podaných antidiabetik, psychickém stresu, fyzické aktivitě a dalších modifikujících faktorech;
- analýza získaných dat za účelem odhalení možných vzájemných vztahů;
- úprava diety, režimových opatření a medikace;
- zhodnocení efektu provedených intervencí pomocí dalšího selfmonitoringu.

2.8.1 Výběr pacienta

K selfmonitoringu je defakto vhodný každý pacient, který splňuje kritéria uvedené v předchozí kapitole (Praktické aspekty selfmonitoringu glykemie). Avšak výsledky některých studií dále naznačují, že více profitující pacienti jsou ti s horší kompenzací. Vyjma splnění medicínské indikace, by měl být pacient také dostatečně motivován ke zlepšení kontroly svého onemocnění a být ochoten provádět měření s požadovanou frekvencí. Měl by také být dostatečně obeznámen s technickými aspekty selfmonitoringu, aby je bez vážnějších obtíží zvládal (odběr krve, ovládání glukometru), případně aby měl k dispozici dostatečně proškolenou osobu (rodinný příslušník, kamarád, ošetřovatelka apod.), která by mu pomohla v případě nějakých nejasností. Jako nejdůležitější je však využití získaných údajů k adekvátní úpravě terapeutického režimu.

2.8.2 Výběr glukometru

Volba vhodného glukometru závisí čistě na konkrétním pacientovi. Pacient by měl obsluhu glukometru zvládat v rychlosti a bez obtíží, tudíž přístroje které disponují složitějším ovládáním a množstvím přídatných funkcí se doporučují spíše techničtější zdatnějším jedincům. Dále je také třeba dbát na přehlednost a čitelnost přístroje u pacientů s pokročilým věkem, nebo se zrakovým postižením.

2.8.3 Místa odběru

Nejčastěji používaným místem pro odběr krve jsou bříška prstů. Místo vpichu by se před odběrem nemělo dezinfikovat (mohlo by dojít ke zkreslení hodnoty), pouze dodržovat základní hygienu. Krev se odebírá obvykle ze strany bříška prstu, kde palec a ukazováček je lépe šetřit. Jako alternativní místa odběru se mohou zvolit ušní lalůček, předloktí, paže, patu,

stehno, dlaň nebo lýtko. Tyto méně citlivé lokalizace mohou představovat vhodnou volbu rutinního měření bazální glykemie, avšak nehodí se do situací, kdy dochází k rychlým změnám krevní glukózy (fyzická aktivita, postprandiální glykemie, léčba krátkodobým inzulinem apod.). Je totiž dokázáno, že glykemie z předloktí stoupá po jídle pomaleji a po fyzické aktivitě klesá více než glykemie z prstu.

K samotnému vpichu se v současné době používají speciální anatomické lancety s vyměnitelnými jehlami, které do značné míry ulehčují celý proces vpichu oproti klasickým jehlám a činí ho méně bolestivým a šetrnějším. Mají také lepší dopad na psychiku pacienta spojenou s tímto úkonem.

2.8.4 Frekvence selfmonitoringu

Optimální frekvence a načasování měření patří k jedné z nejdiskutovanějších otázek selfmonitoringu glykemie. V současné době však neexistují žádné relevantní studie, které by přinesly jednoznačné závěry pro všechny skupiny pacientů. Frekvence měření je závislá na řadě faktorů, jako jsou typ diabetu, stupeň kompenzace, zvolená terapie, glykemická variabilita, riziko hypoglykemií, stupeň kompenzace, nutnost krátkodobé úpravy terapie a dalších. Více frekventovanější selfmonitoring je vhodný u pacientů s horší kompenzací, intenzivnějším léčebným režimem, méně stabilními glykemickými profily, vyšším rizikem hypoglykemií a u těch, u kterých se mění antidiabetická léčba.

Běžně se u pacientů, kteří mají intenzifikovaný inzulinový režim nebo mají inzulinovou pumpu, doporučuje provádět měření 3-4 krát denně se zvýšením frekvence až do rozsahu velkého glykemického profilu při zhoršení kompenzace nebo častějších hypoglykemiích. Pacienti s konvenčním inzulinovým režimem nebo na léčbě perorálními antidiabetiky se doporučená frekvence měření liší podle hladiny glykovaného hemoglobinu. U pacienta při nedostatečné kompenzaci, by mělo docházet k měření minimálně 2 krát denně.

I když je frekventní selfmonitoring důležitou podmínkou k optimální diabetické kompenzaci, avšak tento přístup nemusí být optimální pro všechny pacienty. Někteří pacienti mohou být zbytečně stresováni kvůli častému procesu měření, jiní se zase mohou přehnaně zaměřit na hodnoty naměřené glykemie a nadměrnou koncentrací na diabetes, což nemusí být pro psychiku pacienta nejvhodnější. Z uvedených skutečností je patrné, že nastavení optimální frekvence a načasování selfmonitoringu závisí na individuálních potřebách jednotlivých pacientů, a je proto nutné volit frekvenci selfmonitoringu odpovídajícím způsobem.

2.8.5 Zaznamenávání výsledků

Nejlepší a nepohodlnější metodou pro pacienta je uložení výsledků do paměti glukometru, tím odpadá nutnost zapisování jednotlivých glykemií a zužuje se možnost, že pacient na některé hodnoty zapomene. Pro všechny pacienty však platí, že je vhodné zároveň zaznamenávat i dávky medikace, jídelníček a údaje o režimových opatřeních, což následně umožňuje zhodnotit jejich vliv na danou glykemii.

2.8.6 Edukace, motivace pacientů

K dostatečnému zabezpečení efektivity selfmonitoringu a dlouhodobé motivaci pacienta je potřebná neustálá komunikace mezi pacientem a zdravotnickými pracovníky (sestra, lékař, dietolog). Pacient by měl být důkladně poučen o tom, jak reagovat na získané výsledky, a jak na jejich základě upravit dietu, provádět fyzickou aktivitu nebo upravit dávku léků. Při pravidelném selfmonitoringu se pacientovi dostane možnost být přesvědčen o tom, jak reaguje jeho glykemie na různé druhy potravin, jak se mění při různých typech zátěže nebo jaký efekt má na ní drobná změna dávkování inzulínu. Veškeré tyto poznatky by měli pacientovi umožnit efektivněji upravovat léčebný režim a zvýšit jeho bezpečnost. Mít možnost se aktivně podílet na léčbu vlastní nemoci a přesvědčit se o účinku léčebných opatření zase zpětně zvyšuje motivaci pacientů a vede ke zlepšené adherenci k terapii.

2.8.7 Problémy a limitace selfmonitoringu

Technická selhání a problémy, které vychází z vlastní konstrukce glukometrů představují jenom menší procento chyb spojených s jejich používáním. Většina chybových a nepřesných měření je důsledkem problémů se zvládnutím správné obsluhy a údržby glukometrů. Nejčastěji se jedná o neschopnost správně nakalibrovat glukometr jeho nedostatečnou údržbu, znečištění, nedodržení základních hygienických pravidel v místě odběru a skladování testovacích proužků v nevhodných podmínkách.

Avšak hlavní problém, který limituje selfmonitoring je jeho invazivita. Opakované vpichy nutné k měření glykemie jsou spojeny s patrným diskomfortem až bolestivostí a takovýto režim dokáže dlouhodobě dodržovat jen menší procento vysoce odhodlaných a motivovaných pacientů.

2.8.8 Financování selfmonitoringu

Dalším faktorem, který může selfmonitoring omezit jsou finanční náklady s ním spojené. Cena jednotlivých typu glukometrů se odvíjí od typu, počtu funkcí která se může lišit v řádech stovek až tisíců korun. Avšak nejnákladnější položku spojenou s selfmonitoringem představují testovací proužky. Pacienti na inzulínoterapii mají nárok na 400 proužků ročně s možností rozšíření až na 1000 proužků ročně po schválení revizním lékařem. Pacienti, kteří jsou léčeni pomocí perorálních antidiabetik mají nárok na 100 proužků ročně. Na úhradu samotných glukometrů mají nárok pouze pacienti, kteří jsou léčeni inzulínem, ostatní si je musí koupit sami. [1], [2]

3 Technické prostředky pro měření glykémie

3.1 Glukometry



Obr. 3 - 1 technický popis glukometru [9]

Glukometr je přístroj určený ke stanovení glykémie v ambulantní praxi. Používají jej zejména pacienti k samostatné kontrole glykemií v rámci selfmonitoringu a samostatných úprav léčebného režimu. Glukometry se také běžně používají i v nemocnicích a ambulancích, jsou jimi vybaveny také vozy záchranné služby. Pro jejich používání platí pravidla stanovená Českou společností klinické biochemie. Glukometry jsou již přístroje velmi přesné, s rychlým stanovením často s možností stanovení glykémie z tzv. alternativního místa (jiné místo odběru vzorku krve než bříško prstu). Pro pacienty s poruchou zraku jsou určeny glukometry s hlasovým výstupem. Některé přístroje mají možnost pomoci zvláštních testovacích proužků měřit i jiné veličiny (ketolátky, cholesterol).

Glukometr je častěji využíván diabetiky 1. typu, protože DM 1. typu je téměř vždy léčen inzulínem. Diabetikům 2. typu, kteří nemají nárok na glukometr ze zdravotního pojištění, vycházejí vstříc výrobní firmy, které snížily cenu glukometrů pro volný prodej v lékárnách.

3.1.1 Používané metody ke stanovení koncentrace glukózy pomocí glukometru

V historii byla využita celá řada technik vyšetření koncentrace krevního cukru. Společným jmenovatelem první skupiny metod moderní éry je fotometrický princip, kdy je veličina stanovena nepřímo jako barevný výsledek detekce produktu reakce glukózy s příslušnými látkami.

Možnost kontroly glykémie pacientem, kdekoliv je třeba, byla umožněna nejenom rychlou miniaturizací v elektrotechnice a vznikem přenosných měřicích přístrojů – glukometrů,

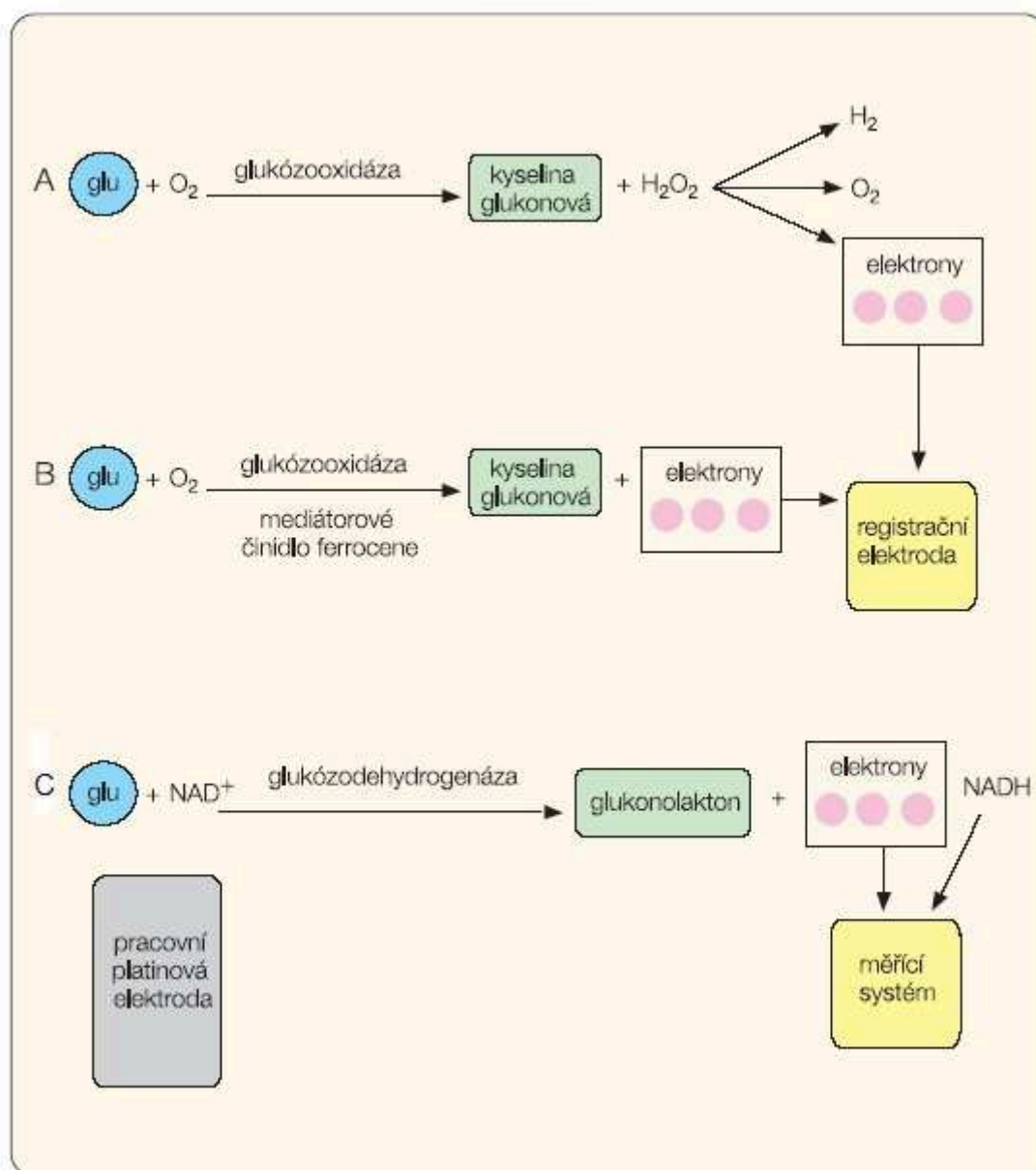
ale zejména vývojem tzv. suché metody stanovení glukózy, kdy byly reagující látky stabilizovány do suché vrstvy a nanесeny na testачní proužky v podobě, jak je známe dnes.

První typy glukometrů využívaly některou z fotometrických cest stanovení koncentrace krevního cukru, dnešní glukometry využívají již prakticky všechny tzv. elektrochemické metody detekce se specifickými enzymatickými metodami.

Historicky nejstarším a dodnes ve většině přístrojů využívaným enzymem je glukózooxidáza, která katalyzuje reakci glukózy a kyslíku. Sledovaným produktem této reakce je peroxid vodíku, který byl ve starších přístrojích pomocí detekčního činidla stanovován fotometricky (Trinderova metoda), v novějších pak elektrochemicky (obr. 3 – 2(metoda A)), kdy velikost zaznamenávaného elektrického proudu vznikajícího jeho rozkladem je přímo úměrná koncentraci glukózy. Určitý zkreslující vliv v této metodě má též rozpadem peroxidu vznikající kyslík, který není kvantifikován.

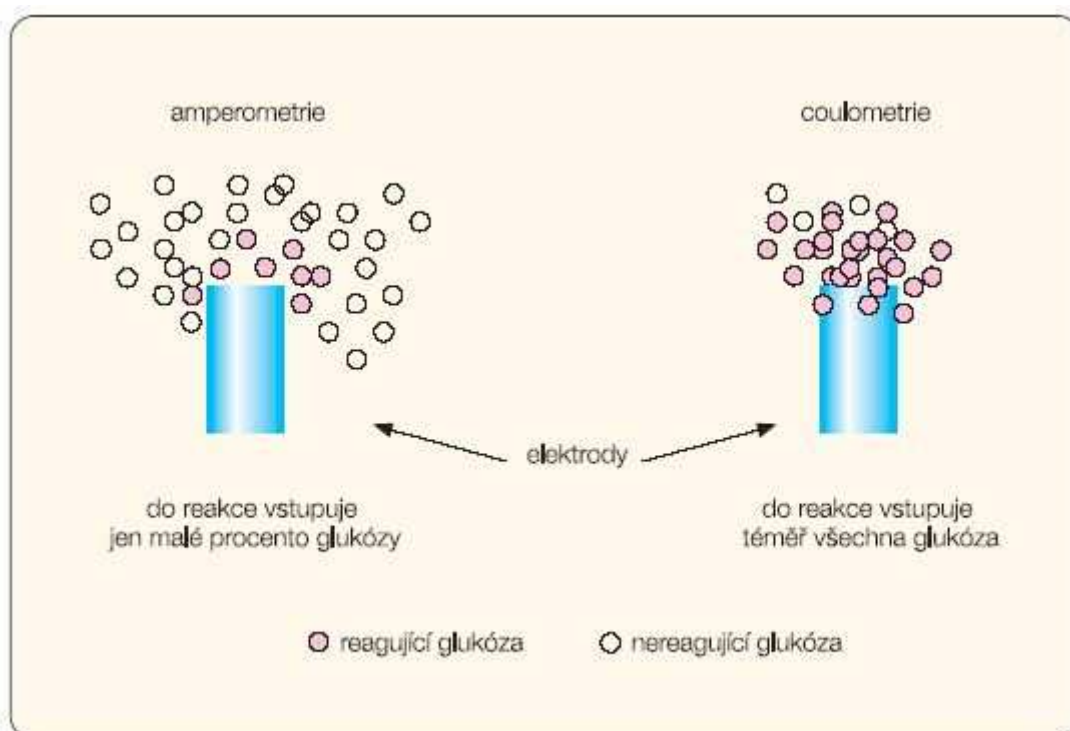
Jednou z modifikací metody je sledování konsumpce kyslíku v reakci. Tato metoda je využívána v nitrožilních senzorech dostupných zatím pouze pro klinické využití v rámci experimentu. Další modifikací této metody je přímé měření proudu elektronů z reakce cestou mediátoru (obr. 3 – 2(metoda B)) bez vzniku peroxidu vodíku. Odpadá tak znepřesňující vliv unikajícího kyslíku.

Základem novější metody používané pro některé glukometrové testачní proužky je reakce katalyzovaná enzymem glukózodehydrogenázou. Zatímco ve velkých laboratorních přístrojích užívajících tuto metodu je vzniklý NADH odpovídající koncentraci glukózy stanovován fotometricky, v přenosných glukometrech jde opět o elektrochemický proces (obr. 3 – 2(metodaC)). Principiální výhodou metody oproti glukózo-oxidázové reakci je přímé měření elektronového toku bez zkreslujících vedlejších produktů (kyslíku).



Obr. 3 – 2 Metody ke stanovení koncentrace glukózy pomocí glukometru [7]

Významnou otázkou rutinního domácího monitorování je množství krve potřebné k získání dostatečné přesnosti měření. Na konci 60. let bylo množství krve potřebné k stanovení koncentrace glukózy okolo 100 μ l, dnes se pohybuje mezi 1–10 μ l. Tento pokles byl samozřejmě způsoben technologickým postupem umožňujícím zpřesnění užívaných metod. Výrobci některých glukometrů dokonce deklarují menší množství krve potřebné k měření (0,3 μ l). V některých těchto přístrojích je běžná amperometrická metoda stanovení velikosti elektrického proudu nahrazena metodou coulometrickou (obr. 3 - 3). [7]



Obr. 3 – 3 Amperometrická a coulometrická metoda stanovení elektrického proudu [7]

Systém OneTouch Ultra používá nejnovější technologii monitorování hladiny glukózy v krvi. Měří obsah glukózy ve vzorku krve pomocí elektrického proudu vytvářeného v testovacím proužku a odesílaného do glukometru k měření. Výsledky testu jsou kalibrovány na plazmu. To usnadňuje porovnání výsledků dosažených glukometrem s výsledky laboratorních měření.

3.1.2 Technické parametry glukometru

Na českém trhu je v současnosti k dostání řada glukometrů, které jsou plně nebo z části hrazeny zdravotními pojišťovnami. Jde vesměs o velmi přesné přístroje lišící se technickými parametry a doplňkovou výbavou. Přehled nejčastěji používaných přístrojů s jejich technickými parametry je uveden v tab. 3 - 1. Kromě glykémie lze některými přístroji stanovit i jiné laboratorní parametry, např. hladinu ketolátek (glukometr Optium), hladinu cholesterolu. Ke stanovení těchto veličin je nutné použít zvláštní testovací proužky. [5], [6], [7], [8]



Obr. 3 - 4 Testovací proužky do glukometru [18]

Tab. 3 - 1 Přehled nejčastěji používaných glukometrů [8]

Název	Výrobce	Testovací proužky	Rozsah měření (mmol/l)	Doba měření (s)	Poznámka
ONE TOUCH Ultra	Johnson and Johnson	One Touch Ultra	1,1-33,3	5	-paměť 150 měření -odběr z alternativních míst
ONE TOUCH UltraEasy	Johnson and Johnson	One Touch Ultra	1,1-33,3	5	-paměť 50 měření -odběr z alternativních měření
FreeStyle FREEDOM	Abbott	FreeStyle	1,1-27,8	5	-paměť 250 měření -odběr z alternativních míst
OPTIMUM Omega	Abbott	MediSense Optimum Plus	1,1-27,8	5	-paměť 50 měření -odběr z alternativních měření
ACCU-CHEK Active	Roche	Accu-Chek Active	0,6-33,3	5	-paměť 300 měření -odběr z alternativních měření
ACCU-CHEK Go	Roche	Accu-Chek Go	0,6-33,3	5	-paměť 200 měření -odběr z alternativních míst
ACCU-CHEK Performa	Roche	Accu-Chek Performa	0,6-33,3	5	-paměť 500 měření -odběrové pero se zásobníkem lancet -odběr z alternativních míst
ASCENSIA ESPIRIT 2	Bayer	Ascensia Esprit	0,6-33,3	30	-paměť 100 měření -disk s 10 senzory -odběr z alternativních míst
GLUCOCARD X-METER	Arkray	Glucocard	0,6-33,3	5	-paměť 360 měření

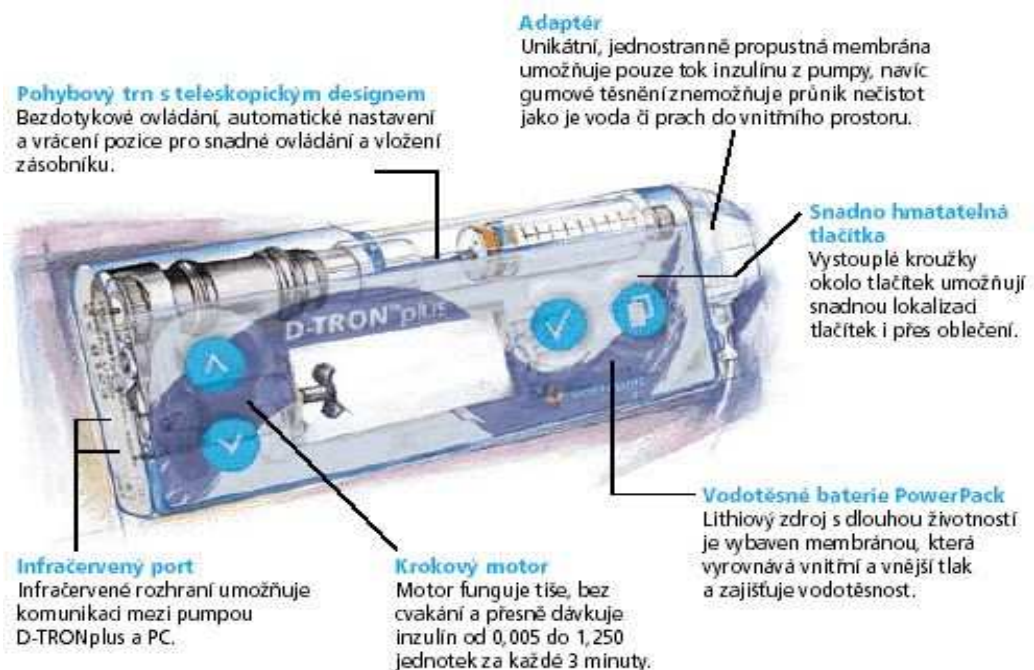
3.2 Kontinuální monitory glykémie

Základem systémů pro kontinuální monitoraci glykémie je obvykle miniinvazivní senzor, který se zavádí do podkoží (břicho, gluteální oblast, rameno) a měřící glukózu v intersticiální tekutině. Z tohoto důvodu je nutné senzor v pravidelných intervalech (12 h až 2 dny dle typu přístroje) kalibrovat zadáním systémové glykémie naměřené glukometrem.

V současné době existují na trhu 2 základní typy kontinuálních glukózových systémů a to retrospektivní a tzv. „real-time“.

Retrospektivní (zaslepené) systémy fungují na obdobném principu jako např. hotlerovský monitoring EKG, kdy pacient nosí přístroj po dobu několika dnů, během nichž se do paměti systému kontinuálně ukládají hodnoty naměřené glykémie. Naměřené hodnoty se po ukončení monitorace, která trvá obvykle 3-5 dní vizualizují přes počítač pomocí specifického softwaru. Tento typ monitorace je určen hlavně pro lékaře, kterým dává možnost posoudit kontinuální glykemický profil u problémových pacientů a na jeho základě cíleně upravovat léčbu optimálně k danému pacientovi.

Druhý typ systémů tzv. „real-time“ umožňuje zobrazovat aktuálně naměřenou glykémii v reálném čase (většinou bývá menší zpoždění maximálně 15 minut). Tento typ monitorace tvoří skupina pacientů s nestabilním diabetem a s výraznými glykemickými exkurzemi. Tyto systémy kromě aktuálních glykemických hodnot poskytují i informace o trendech glykemických exkurzí, rychlosti změny glykémie a někdy také o predikci dalšího vývoje, což je velká výpomoc při prevenci vážných hypo- nebo hyperglykemií.



Obr. 3 - 5 Technické parametry kontinuálního monitoru glykémie [17]

Přehled v současné době dostupných kontinuálních glukózových systémů uvádím v tabulce 3 - 2. V České republice jsou v současné době dostupné jen systémy firmy MiniMed Medtronic.

Tab. 3 - 2 Komerčně dostupné kontinuální monitorovací systémy [2]

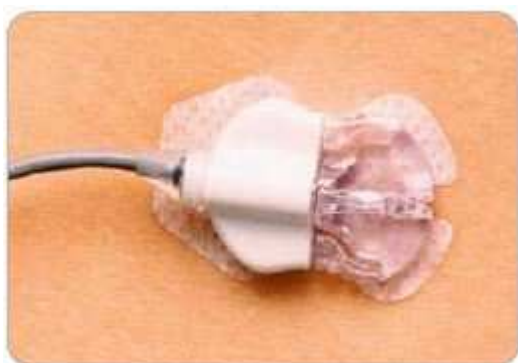
	CGMS Gold, CGMS iPro	Guardian RT CGMS	STS CGMS/STS	GlucoDay	FreeStyle Navigátor
Výrobce	MiniMed Medtronic	MiniMed Medtronic	DexCom	Menádimi	Abbot Diabetes Care
CE	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
Schválení FDA	Ano	Ano	Ano	Ne	Ano
Princip senzoru	Mikroelektroda s GOD	Mikroelektroda s GOD	Elektroda s GOD	Mikrodialýza	M- elektroda s GOD
Lokalizace senzoru	Abdominální podkoží	Abdominální podkoží	Abdominální podkoží	Abdominální podkoží	Podkoží ramene, břicha
Životnost senzoru (h)	72	72	72/168	48	120
Kalibrace	2-3/den	2/den	2/den	1/den	3-4/5 dní
Frekvence měření (min)	5	5	5	3	1
Kapacita paměti	28 dnů	31 dnů	30 dnů	-	60 dnů
Alarm	Ne	Hyper, hypo, rychlý pokles, predikce	Hyper, hypo	Hyper, hypo	Hyper, hypo
Trendové křivky/grafy na displeji	Ne	Ano/ano	Ne/ano	-	Ano/ano
Spojení s PC	Dokovací stanice, BlueTooth	Kabel/BlueTooth	Kabel	Infraport	BlueTooth

Systém Paradigm RT 522/722 je dosud jedinou inzulinovou pumpou vybavenou tímto nástrojem. Kontinuální monitor vychází z typů CGMS Gold (bez možnosti aktuálního zobrazení glykemií) a CGMS Guardian RT (s možností aktuálního zobrazení glykemií), v naší zemi již užívaných.



Obr. 3 - 6 Inzulínová pumpa s monitorem intersticiální glukózy [16]

Základem měřiče je senzor zaváděný do podkoží, který pracuje na bázi glukosidázové reakce (viz obr. 3 - 7). Hodnota elektrického proudu odpovídající aktuální koncentraci glukózy je odečtena každých 10 s, zobrazená hodnota koncentrace glukózy je získána jako průměr všech hodnot odečtených během 5 minut. Data získaná senzorem jsou telemetricky převedena do inzulínové pumpy, kde jsou zobrazena na displeji. Pacient má k dispozici novou hodnotu každých 5 minut. Přístroj pracuje v pásmu koncentrací glukózy 2,2–22 mmol/l. [7], [16], [17]



Obr. 3 - 7 Senzor zaváděný do podkoží [16]

4 Glykemický index a jeho výpočet

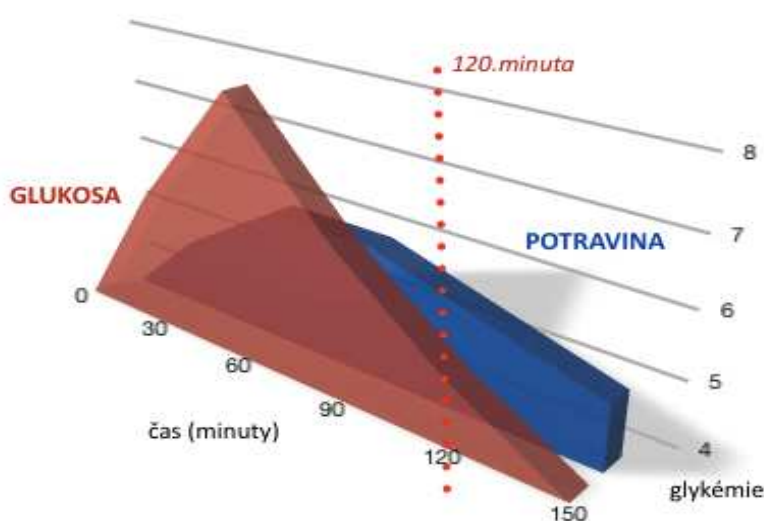
Pojem glykemický index je v současné době stále více a více populární mezi lidmi zajímající se o zdravý životní styl. Tento pojem byl zaveden v 80. letech Davidem Jenkinsem profesorem výživy na univerzitě v Torontu v Kanadě. Podstatou teorie glykemického indexu je zjištění, že některé potraviny zvyšují hladinu krevního cukru více a jiné méně. Toto lze vyjádřit pomocí tzv. glykemického indexu, který určuje jak dalece vychyluje konzumace dané potraviny hladinu krevního cukru, nebo li glykémie.

V České republice je pojem glykemický index stále málo rozšířeným pojmem a není tolik využíván jako v jiných zemích. V současné době se glykemickým indexem zabývá například Fórum zdravé výživy, společnost STOB, Merrylinka a další.

4.1 Definice

Glykemický index (GI) je pořadí sacharidů na stupnici od 0 do 100 v závislosti na rozsahu, v jaké míře způsobují zvýšení hladiny cukru v krvi po jídle. Potraviny s vysokým GI jsou ty, které se rychle stráví a vstřebají a jejich výsledkem jsou výraznější výkyvy hladiny cukru v krvi. Potraviny s nízkým GI, vzhledem k jejich pomalému trávení a vstřebávání, způsobují postupný vzestup krevního cukru a hladiny inzulínu, a díky tomu se ukázalo, že mají potenciální přínos pro zdraví.

Oficiální definice dle FAO a WHO z roku 1997 je glykemický index definován jako obsah plochy pod křivkou vyjadřující koncentraci glukózy v krvi, která byla vyvolána konzumací 50 gramů sacharidů testované potraviny a vyjadřuje se jako procento koncentrace glukózy v krvi vyvolané konzumací stejného množství sacharidů prostřednictvím standardní potraviny, kterou požil stejný jedinec. [10], [12], [13], [14], [15]



Obr. 4 – 1 Plocha pod křivkou glukózy a příslušné potraviny [10]

4.2 Způsob výpočtu glykemického indexu

Glykemický index různých potravin se určuje experimentálně, nelze ho získat pouhým odhadem z chemického složení potraviny. K jeho výpočtu je nutno použít standardizovanou metodu, kdy správnost a přesnost výsledku ovlivňuje řada faktorů.

U testovaných osob se nejprve změří hladinu cukru v krvi po 10-12 hod lačnění. Krev je odebrána z kapilární krve z prstu, kde se změří hladina krve nalačno. Poté je pacientovi podáno 50 g sacharidů ve formě glukózy a v pravidelných intervalech jsou odebírány vzorky krve. Vzorky jsou odebírány v 15., 30., 45., 60., 90. a 120. minutě po konzumaci referenční potraviny v podobě 50 g glukózy. Změřené hodnoty se vynesou do grafu a změří se plocha pod vzniklou plochou. Pak se stejné osobě podá testovaná potravina, která musí obsahovat 50 g sacharidů a stejným způsobem se určí časový průběh změn hladiny cukru v krvi a příslušná plocha pod vzniklou křivkou. Poměr této plochy k ploše získané pro glukózu vynásobený číslem 100 udává glykemický index výsledné potraviny.

Potraviny s vypočtenou hodnotou nižší než 55 mají nízký glykemický index, s hodnotou 56-69 mají střední glykemický index a s hodnotou vyšší než 70 jsou potraviny s vysokým glykemickým indexem. [10], [14], [15]



Obr. 4 – 2 Vzorec výpočtu glykemického indexu [14]

4.3 Ovlivnění hladiny glykemického indexu

Glykemická výslednice celého jídla není pouhým součtem hodnot GI jednotlivých potravin, z kterých se pokrm skládá. Záleží též na tom, jakým procentem sacharidů se jednotlivé potraviny v konzumovaném jídle podílejí na množství sacharidů celého jídla a na řadě dalších faktorů.

GI je ovlivněn druhem sacharidů. Sacharidy dělíme: na monosacharidy - glukóza (GI 100), fruktóza (GI 19), disacharidy - sacharóza (GI 68), maltóza (GI 105) a laktóza (GI 46), škroby. GI závisí jednak na obsahu glukózy v dané potravíně, ale neméně důležité je, jaký druh škrobu daná potravina obsahuje. Trávení sacharidů nezávisí na složitosti molekuly, ale na vlastnostech škrobů a na jejich odolnosti vůči enzymům. Některé škroby se rozkládají

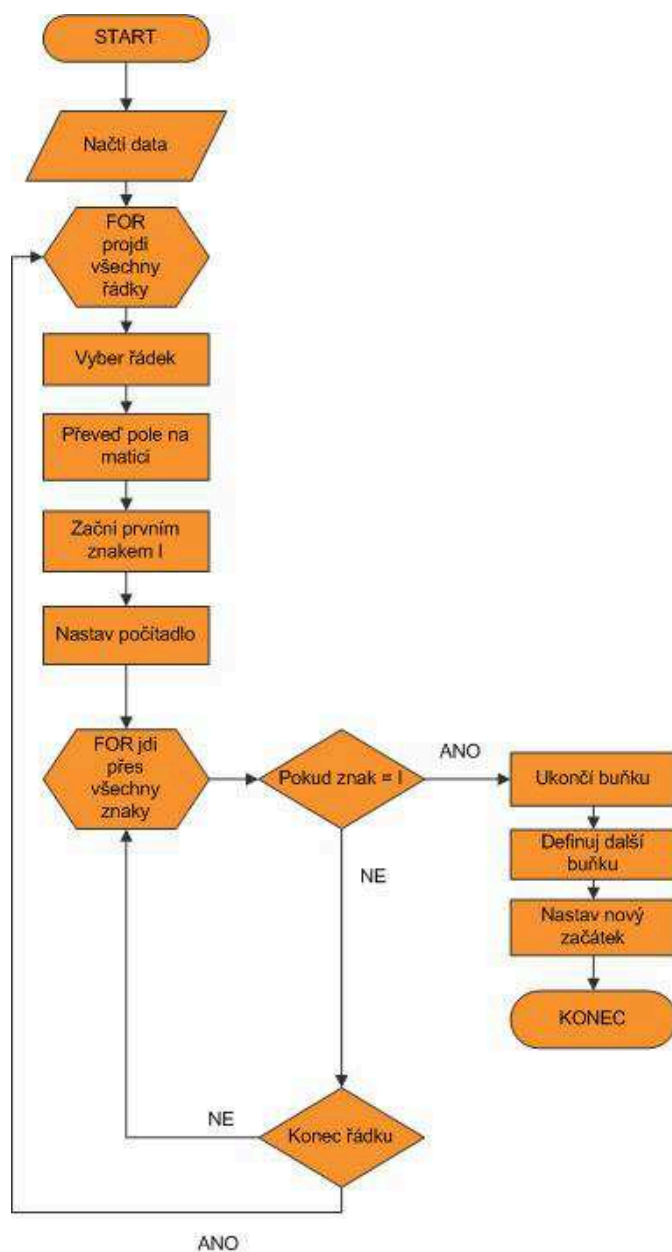
rychleji, jiné pomaleji. V potravinách se nacházejí dva druhy škrobů zcela odlišných v chemické struktuře - amylopektin a amyulóza. Struktura amylopektinu připomíná rozvětvený strom skládající se z řetězců glukózových molekul. Amylopektinové molekuly jsou větší, otevřenější a škrob se působením enzymů v trávicím ústrojí rozkládá snadněji a rychleji, a tudíž se dostane rychleji do krve. Potraviny s převahou tohoto škrobu mají tedy vyšší GI. Tento druh škrobu obsahuje např. pečivo(pšeničná mouka), pečené nebo vařené brambory a různé druhy rýže (loupaná bílá rýže), které se rozkládají a vstřebávají rychle a nikoli - podle dřívějších teorií o složitosti molekuly - pomalu. Amylózu tvoří dlouhý řetězec glukózových molekul sevřených v řadě těsně vedle sebe, který hůře podléhá působení enzymů a rozkládá se pomaleji. Amylóza se oproti amylopektinu rozkládá a tráví obtížněji, tudíž jsou výkyvy hladiny cukru v krvi nižší a potraviny s převahou tohoto druhu škrobu mají nižší GI (luštěniny, některé druhy rýže - basmati). Poměr amylopektinu a amylózy v dané potravine hraje důležitou roli pro stanovení GI. Oproti dřívějšímu předpokladu se např. hladina cukru v krvi po konzumaci potravin obsahujících sacharidy (ovoce, sladkosti a zmrzlina) zvyšuje méně než u potravin obsahujících škroby (chléb, brambory). Ve sladkostech je obsažená sacharóza, která se skládá z molekuly glukózy (GI 100) a fruktózy (GI 19), a proto je GI u sladkostí v průměru kolem 60, tedy podstatně méně než odpovídá čisté glukóze. Naopak např. v kukuřici je obsažena především maltóza, která se skládá ze dvou molekul glukózy. Důsledkem je vysoký GI této potraviny blížící se čisté glukóze.

GI je ovlivněn vzájemným poměrem tří základních živin - sacharidů, tuků a bílkovin. Rychlost vstřebávání cukru do krve závisí nejen na typu sacharidu, který je v konzumované potravine obsažen, ale i na tom, jaké další živiny potravina a ostatní potraviny, které konzumujeme současně s ní, obsahují. Glykemický index potraviny bude tedy jiný, když ji sníme samotnou, než když bude v pokrmu kombinována s jinými potravinami. Konzumace samotného tuku (lžička másla) či samotné bílkoviny (vaječný bílek) hladinu cukru v krvi vůbec neovlivní. Pokud však přidáme tuk či bílkovinu k sacharidům (chléb si namažeme máslem nebo si na něj dáme sýr), sníží se celková glykemická výslednice jídla (ve srovnání se samotnými sacharidy), protože se zpomaluje vyprazdňování žaludku, a tudíž i následné vstřebávání sacharidů z požitého pokrmu. Lze tedy shrnout, že kombinace potraviny s vysokým GI s kvalitními tuky (olivový olej, tučné ryby, rostlinné tuky - samozřejmě s ohledem na energetickou hodnotu v malém množství) a s bílkovinami (jogurty, tvaroh, nízkotučné sýry, ryby, libové maso, tofu, sójové maso atd.) zpomaluje vstřebávání sacharidů. V rámci jednoho jídla je výhodné kombinovat potraviny obsahující sacharidy s potravinami bez sacharidů nebo s jejich malým obsahem. Je např. vhodnější sníst polovinu jablka a 50 g sýra než dvě jablka, je vhodnější konzumovat krajíček chleba s tukem než dva krajíčky suché. Ačkoliv energeticky to vyjde stejně, metabolický efekt je naprosto odlišný. Po svačině s nižším GI nastane pocit hladu později a bude méně intenzivní. Skladba jídla dokonce ovlivňuje i vstřebávání sacharidů v jídle následujícím, a tak např. výhodná skladba oběda s vyrovnanou hladinou inzulinu pozitivně ovlivní vstřebávání dalšího jídla. [11], [12]

5 Vývojové diagramy

5.1 Algoritmus pro načtení dat

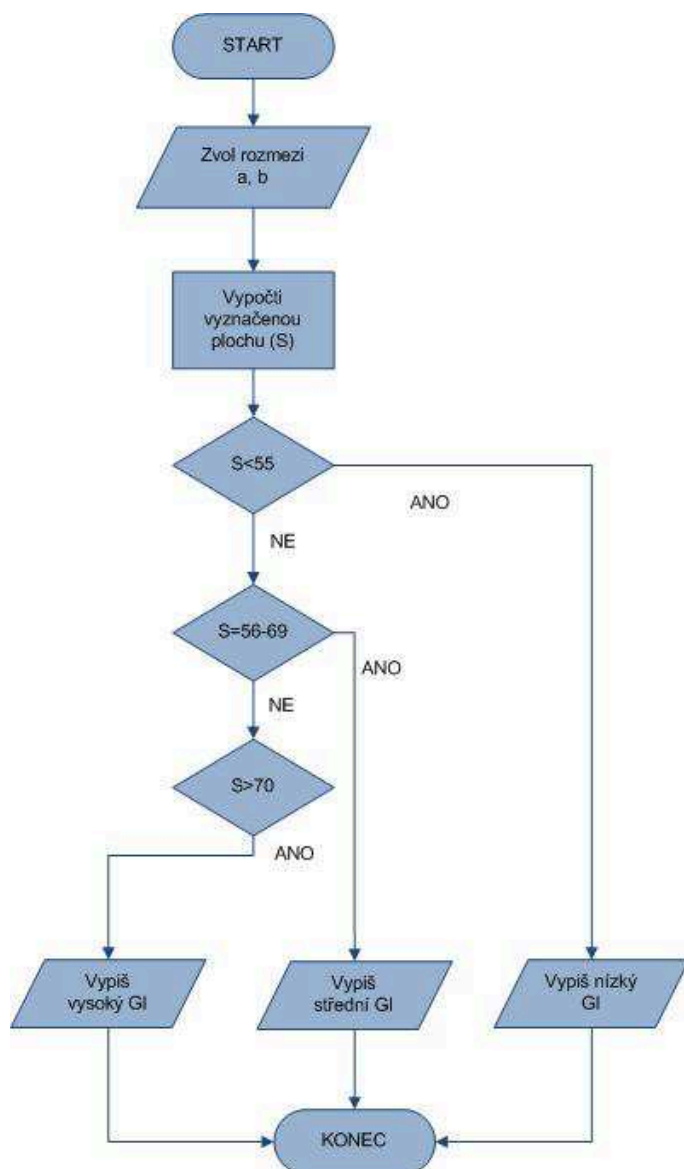
Uvedený algoritmus představuje způsob provedení načtení dat získaných od pacientů. Algoritmus slouží k rozpoznání znaku I, který rozděluje mezi sebou jednotlivá data a na základě rozpoznání tohoto znaku, dojde k vytvoření jednotlivých buněk matice.



Obr. 5 - 1 Algoritmus pro načtení dat

5.2 Algoritmus pro výpočet plochy a vypsání hodnoty glykemického index

Tento algoritmus představuje způsob určení glykemického indexu a vypsání vypočtené hodnoty do příslušného pole. Jako první je třeba určit počáteční a koncový bod k označení hranic sloužící k výpočtu plochy pod křivkou, které se určí pomocí kurzoru funkcí ginput. Následně dojde prostřednictvím matematických vzorců k výpočtu obsahu plochy a na základě výsledné hodnoty se provede podle nadefinovaných podmínek zobrazení hodnoty GI do náležejícího pole.



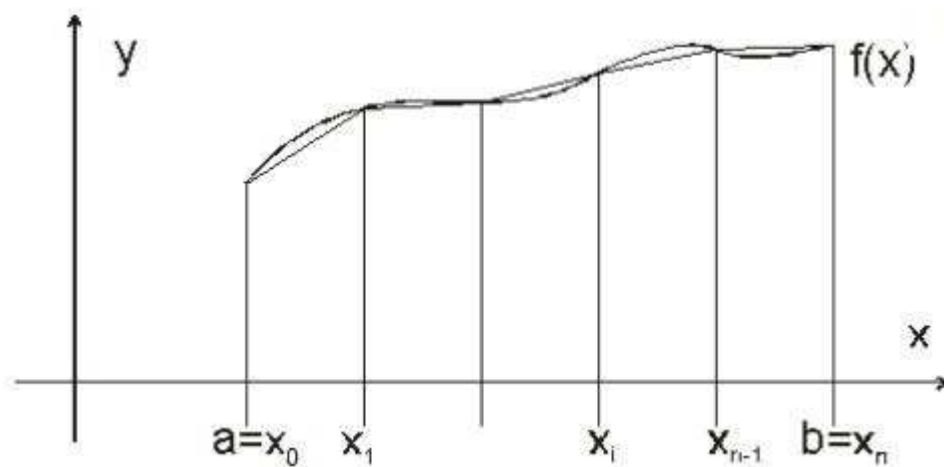
Obr. 5 - 2 Výpočet plochy a vypsání hodnot GI

5.2.1 Vzorec pro výpočet obsahu plochy pod křivkou

K výpočtu jsem použil lichoběžníkové pravidlo, kde jeho obecný vzorec uvádím níže.

$$\int_a^b f(x)dx = \frac{b-a}{n} \left(\frac{1}{2} f(x_0) + f(x_1) + f(x_2) + \dots + f(x_{n-1}) + \frac{1}{2} f(x_n) \right)$$

5.2.2 Grafické vyjádření lichoběžníkového pravidla



Obr. 5 - 3 Lichoběžníkové pravidlo [20]

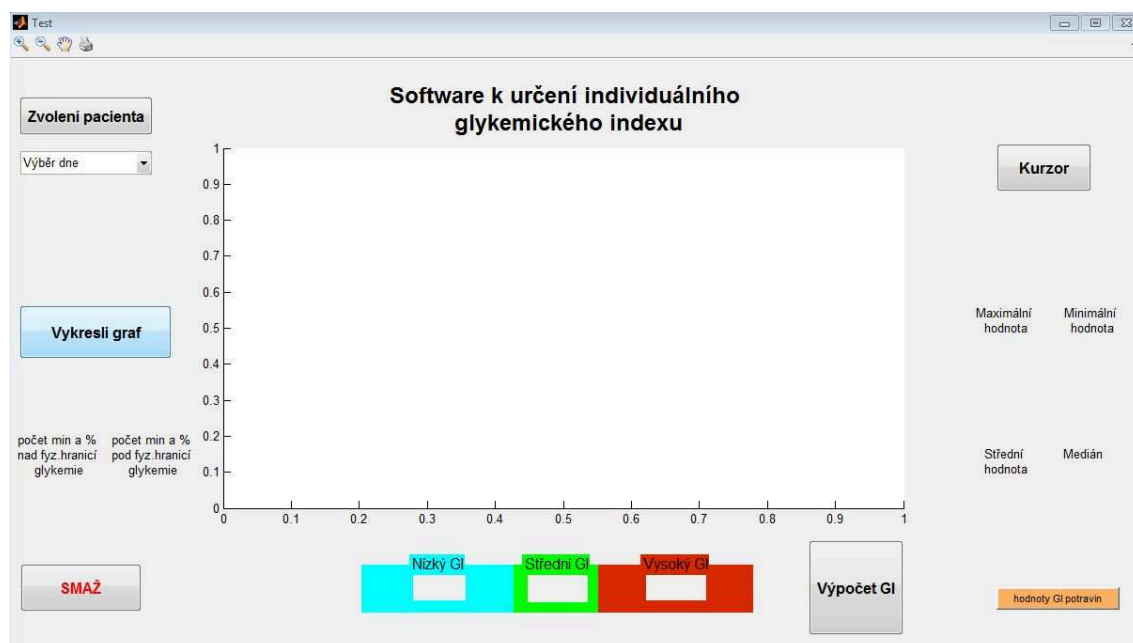
6 Softwarová realizace

Tato práce je rozšířením bakalářské práce [21], která se zabývala vytvořením software pro kontinuální snímání krevního cukru. Na základě těchto údajů jsem vycházel a vzniklou práci jsem rozšířil o další prvky k dosažení požadovaného cíle diplomové práce. Bakalářská práce mi byla předlohou, z které jsem využil způsobu načtení dat pacientů, vykreslení průběhu glykemické křivky a detekci jednotlivých bodů pomocí waveletovy transformace. Veškerá data vycházela z naměřených dat kontinuálním monitorem glukózy od firmy MiniMed.

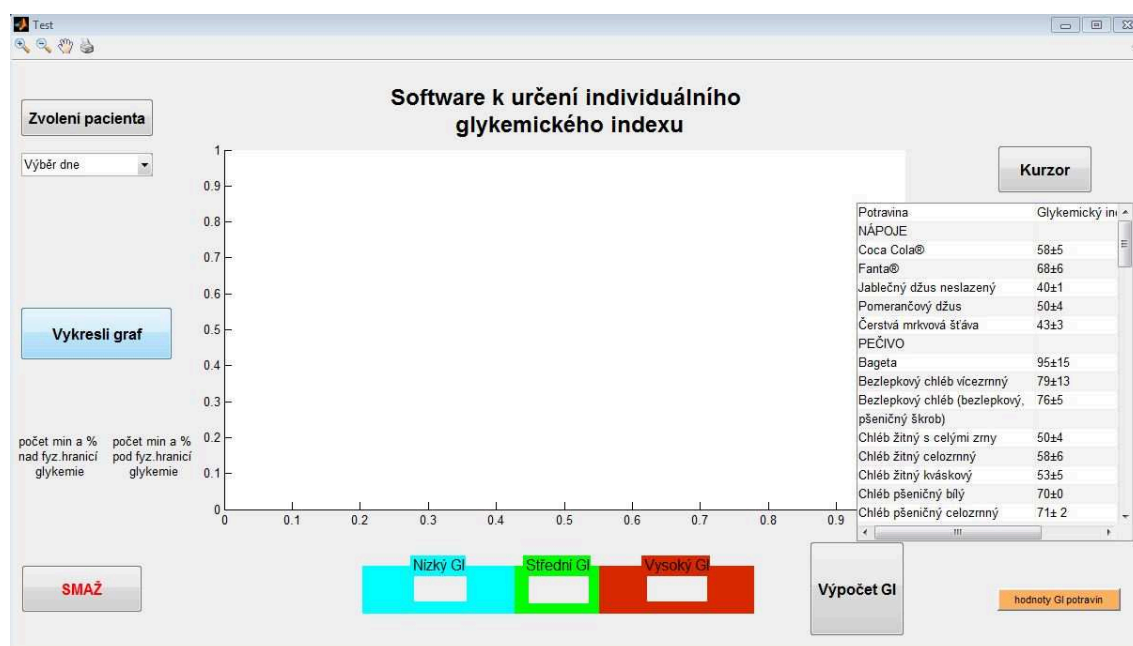
Realizaci softwaru jsem prováděl v programu MATLAB. Navržený software má mnoho funkcí, avšak jeho hlavní funkce která byla cílem této práce je stanovení individuálního glykemického indexu. Ke stanovení zmíněného glykemického indexu bylo zapotřebí zpracovat data z kontinuálního měření glykémie od několika pacientů. Následně jejich načtení do programu a vykreslení průběhu glykemické křivky během dne. Vzhled navrženého softwarového prostředí je zobrazen na obr. 5 - 1. Na začátku měření jako první musím provést načtení dat od pacientů z kontinuálního měření glykémie, které načtu stisknutím tlačítka „Zvolení pacienta“ následně se mi objeví menu s nabídkou pacientů kde si zvolím příslušného jedince u kterého budu provádět měření. Pokud data byla načtená správně, objeví se mi oznámení o načtení dat zprávou „Data OK“. Dalším krokem je zvolení příslušného dne pomocí popup menu, které je umístěno pod tlačítkem pro zvolení pacienta. Jelikož měření u jednotlivých pacientů není stejné, kde u každého pacienta nebyl naměřen stejný počet dnů, bylo popup menu naprogramováno pro každého pacienta individuálně.

Při stisknutí tlačítka „Vykresli graf“ se vykreslí graf z naměřených dat od zvoleného pacienta. Automaticky dojde k zjištění maximální hodnoty, minimální hodnoty, střední hodnoty a mediánu, které se vypíší v pravé části softwarového rozhraní. Maximální a minimální hodnoty jsou naprogramovány tak, že při překročení fyziologické hranice pro hladinu krevního cukru dojde k jejich zvýraznění červeným pozadím a pod výslednou hodnotou je spočítán rozdíl o kolik došlo k překročení meze, při zachování fyziologické hranice jsou hodnoty zvýrazněny žlutě. Další funkcí je vypsání počtu minut a procent při překročení fyziologické hranice glykémie v průběhu celého dne. Vypsání hodnoty jsou zobrazeny v levé části programu pod tlačítkem pro vykreslení grafu. Tlačítko s názvem „Kurzor“ slouží k zobrazení hodnoty příslušného bodu v grafu a také k výpočtu glykemického indexu, kdy pomocí kurzoru si zvolím počáteční a koncový bod, který určuje hranice k výpočtu plochy pod křivkou a následně vypsání vypočtené hodnoty do kolonek pro glykemický index. Pokud se výsledná hodnota pohybuje v rozmezí od 0-55 přiřadí se hodnota do modrého okna s názvem Nízký GI (glykemický index), pokud je hodnota v rozmezí od 56-69 přiřadí se hodnota do zeleného okna s názvem Střední GI a pokud je hodnota v rozmezí od 70 a více přiřadí se hodnota do červeného okna s názvem Vysoký GI. V pravém dolním rohu software je tlačítko s názvem „hodnoty GI potravin“ kde při jeho rozkliknutí vyskočí tabulka s průměrnými hodnotami glykemického indexu jednotlivých potravin a nápojů viz obr. 5 - 2. V horní části software jsem si nadefinoval ikony, které slouží k přiblížení (zoom in) či oddálení (zoom out) grafu, ikona „ruka“ slouží

k posouvání grafu a ikona „tiskárna“ nám umožňuje vytisknout výsledný graf s aktuálními naměřenými hodnotami.



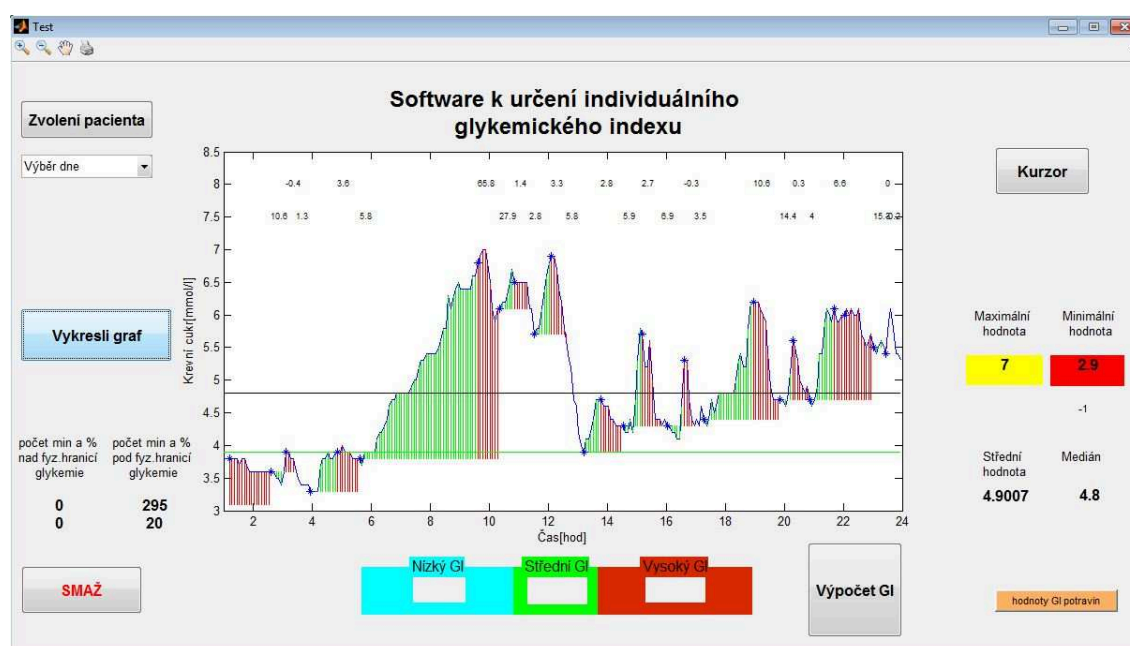
Obr. 5 – 1 Software k určení individuálního glykemického indexu



Obr. 5 - 2 Software k určení individuálního glykemického indexu s tabulkou průměrných hodnot GI potravin a nápojů

V zobrazeném grafu obr. 5 - 3 byla načtena data zvoleného pacienta a vykreslení glykemické křivky zastupující naměřené hodnoty příslušného pacienta, která je zastoupena modrou barvou. Zobrazení vodorovných čar, určují nastavení fyziologické hranice glykemie,

kdy zelená vodorovná čára zastupuje fyziologické minimum a akrylová barva zastupuje fyziologické maximum. Svislé čáry zelené a červené barvy vykreslují plochy pod křivkou, a na základě těchto ploch dojde k výpočtu glykemického indexu. Svislé čáry zelené a červené barvy mají každá svůj význam, kdy zelená svislá čára představuje proces vstřebávání použité potravy, a hladina krevního cukru stoupá a zastaví se při dosažení maximální hodnoty zvýšení hladiny cukru v krvi. Červená svislá čára představuje proces trávení potravy a nastává od maximální dosažené hodnoty zvýšení krevního cukru po požití dané potravy a končí při sestupu hladiny krevního cukru do počáteční hodnoty. V grafu jdou vidět hodnoty které určují nejvyšší, nejnižší a střední hodnotu z naměřených dat zvoleného pacienta. V tomto případě došlo k překročení fyziologické hladiny krevního cukru nad hranici normy, a došlo ke správnému zvýraznění maximální hodnoty krevního cukru červenou barvou, která signalizuje překročení nastavených hranic. Oproti tomu minimální hodnota krevního cukru nebyla překročena, tudíž zvýraznění je barvou žlutou, která signalizuje správnou hodnotu krevního cukru pacienta. Jelikož došlo k překročení fyziologické maximální hranice, program vypočítal a vypsál hodnoty vyskytující se nad fyziologickou hladinou a správně vypsál počet minut a procent, které překračují stanovenou hranici krevního cukru.



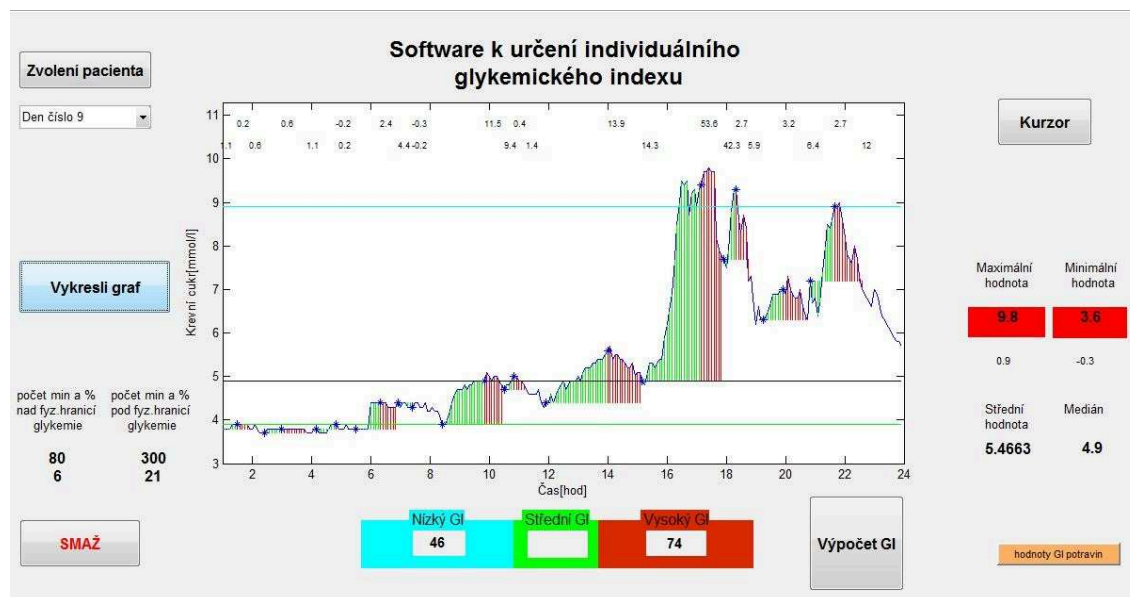
Obr. 5 - 3 Vykreslení ploch k určení glykemického indexu

7 Testování software na změřených datech

Pro testování software byli náhodně zvoleni tři pacienti a u každého z nich byly zvoleny dva dny. Testování spočívalo v ověření správnosti funkčnosti veškerých naprogramovaných funkcí a hlavně k zjištění glykemického indexu z průběhu vykreslené glykemické křivky.

7.1 Test pacienta č. 1(den 9)

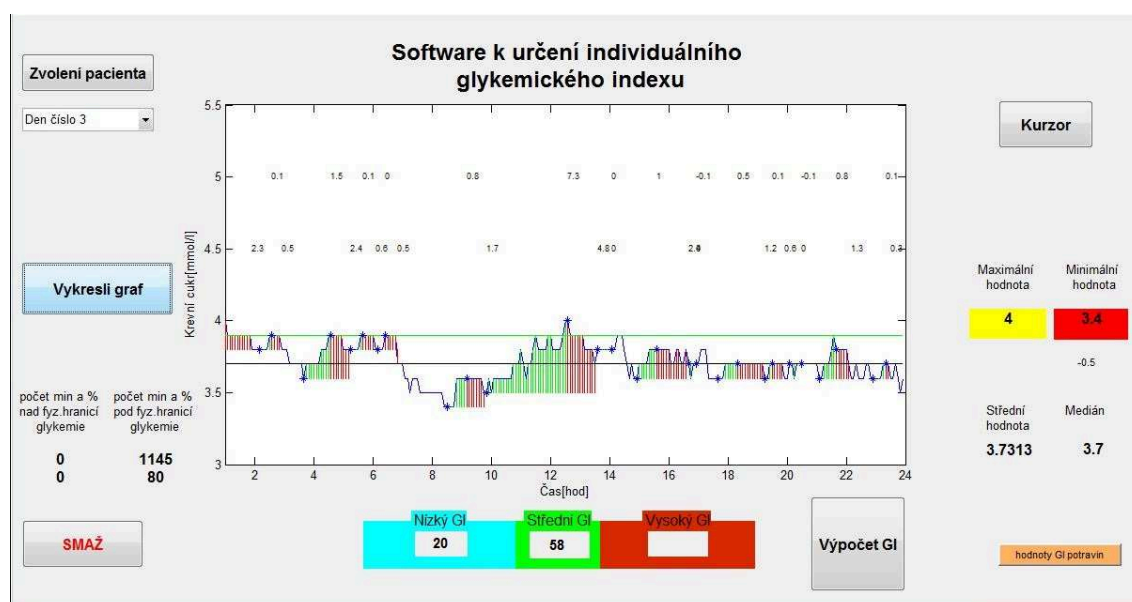
Na obrázku 6 - 1 bylo provedeno testování softwaru u náhodně zvoleného pacienta a výběru jednoho dne. Z obrázku jde vidět rozmanitost jednotlivých ploch pod křivkou, kdy vyznačené plochy jsou vykreslovány dle stanovených pravidel. Došlo k překročení fyziologické hladiny krevního cukru a správnému zvýraznění maximální a minimální hodnoty červenou barvou značící překročení normálního stavu. Jelikož byla překročena hranice fyziologického maxima i minima, došlo k výpočtu a zobrazení počtu minut a procent překročení z celého dne. Při výpočtu glykemického indexu bylo zjištěno, že mezi 16. a 18. hodinou pacient požil potravu s vysokým glykemickým indexem, zbytek dne jeho strava byla v normě, kde byly potraviny jen s nízkým a středním glykemickým indexem.



Obr. 6 - 1 Testování software pacient č. 1 den 9

7.2 Test pacienta č. 1(den 3)

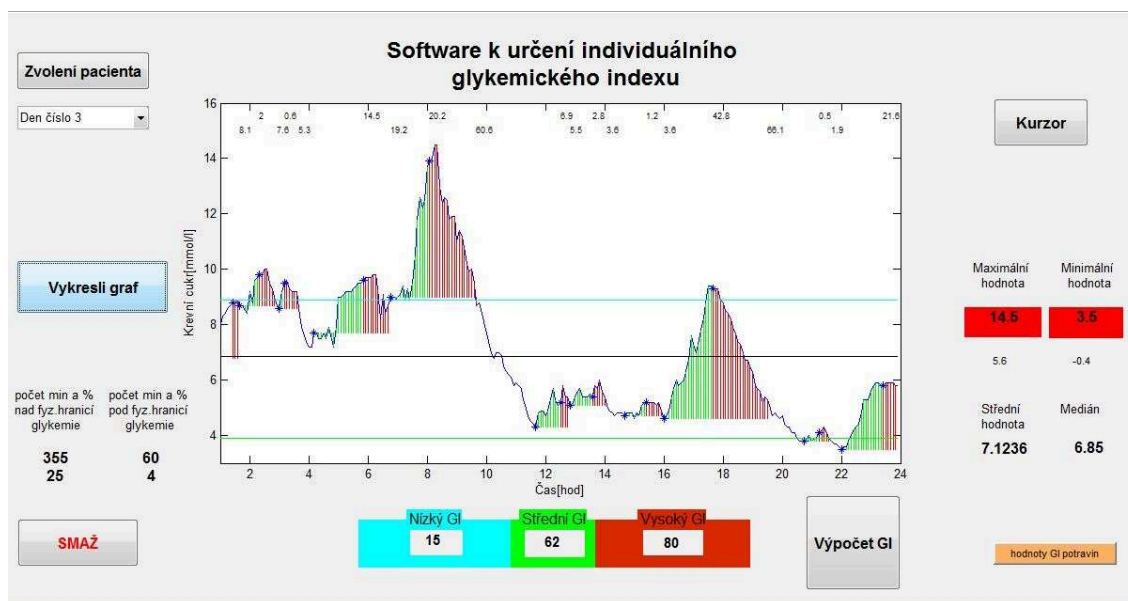
V obr. 6 - 2 byl zvolen jiný den stejného pacienta. Z obrázku je patrné, že velikosti ploch pod křivkou jsou téměř totožné, nedošlo zde k žádnému strmému nárůstu glykémie, jako v předchozím obr. 6 - 1. Avšak hladina krevního cukru, byla téměř po celý den pod fyziologickou hranicí normy, kde šlo konkrétně o 80 % výskyt hypoglykémie. Fyziologická hranice maxima nebyla překročena, proto je políčko zvýrazněno žlutou barvou. Velikosti glykemického indexu jsou v konkrétním případě střední a nízké, což odpovídá správnému příjmu typu potravin. Jelikož byla naměřena 80 % hypoglykémie z celého dne, jedná se patrně o zvýšený příjem dávky inzulínu lékařem pacienta.



Obr. 6 - 2 Testování software pacient č. 1 den 3

7.3 Test pacienta č. 2(den 3)

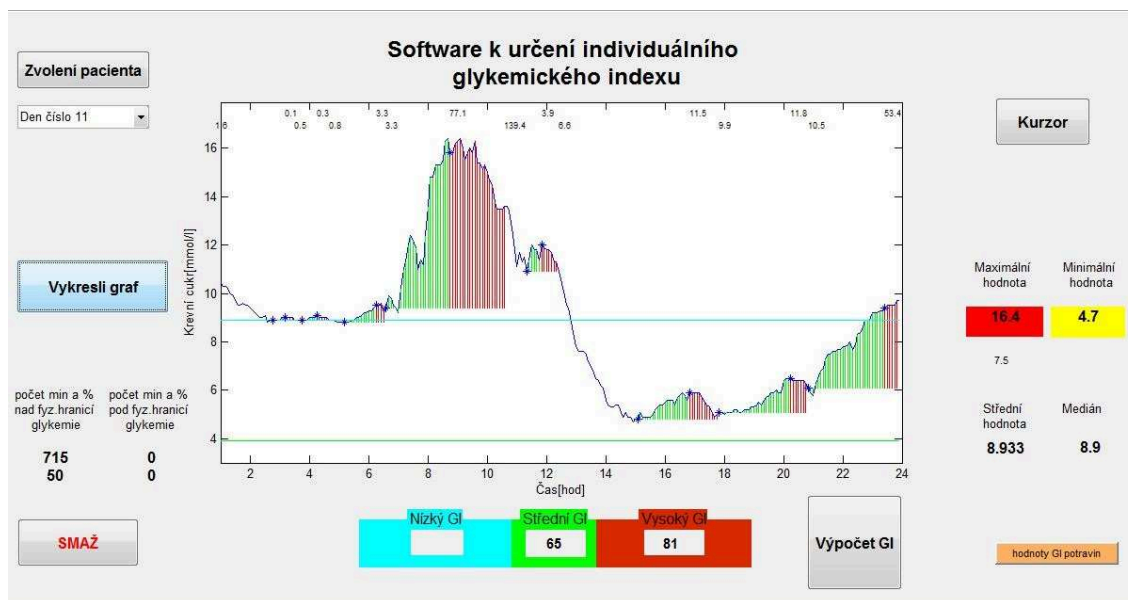
Na obrázku 6 - 3 byl zvolen druhý pacient a třetí den z jeho naměřených dat. Z průběhu grafu jde poznat odlišnost velikosti ploch pod křivkou. Kdy mezi 7. až 10. hodinou a mezi 16. až 20. hodinou se jedná o přijetí potravin s vysokým glykemickým indexem. Došlo také k překročení nastavených hranic fyziologického maxima a minima a následnému zvýraznění hodnot a jejich výpočtu o kolik procent a minut byla glykémie mimo stanovené hranice z průběhu celého měření.



Obr. 6 - 3 Testování software pacient č. 2 den 3

7.4 Test pacienta č. 2(den 11)

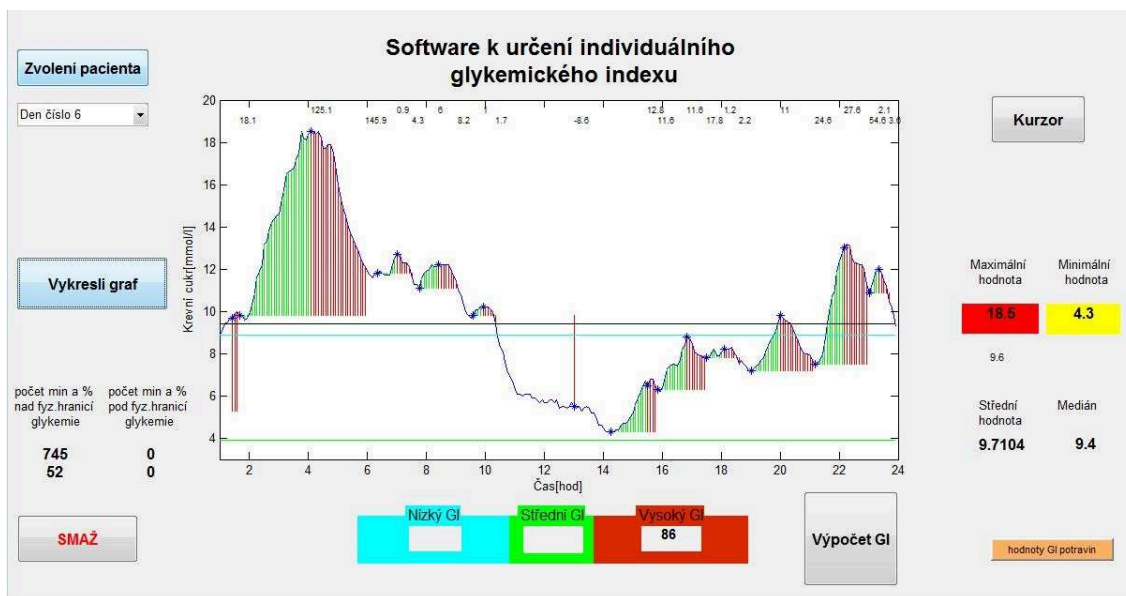
Na obrázku 6 - 4 je zobrazen stejný pacient ale jiný den. V tomto dni byla překročena hranice fyziologického maxima a to o 7,5 mmol/l. Mezi 7. až 11. hodinou je vykreslena plocha značící vysoký glykemický index. Zbylé plochy spadají mezi střední a nízké typy GI.



Obr. 6 - 4 Testování software pacient č. 2 den 11

7.5 Test pacienta č. 3(den 6)

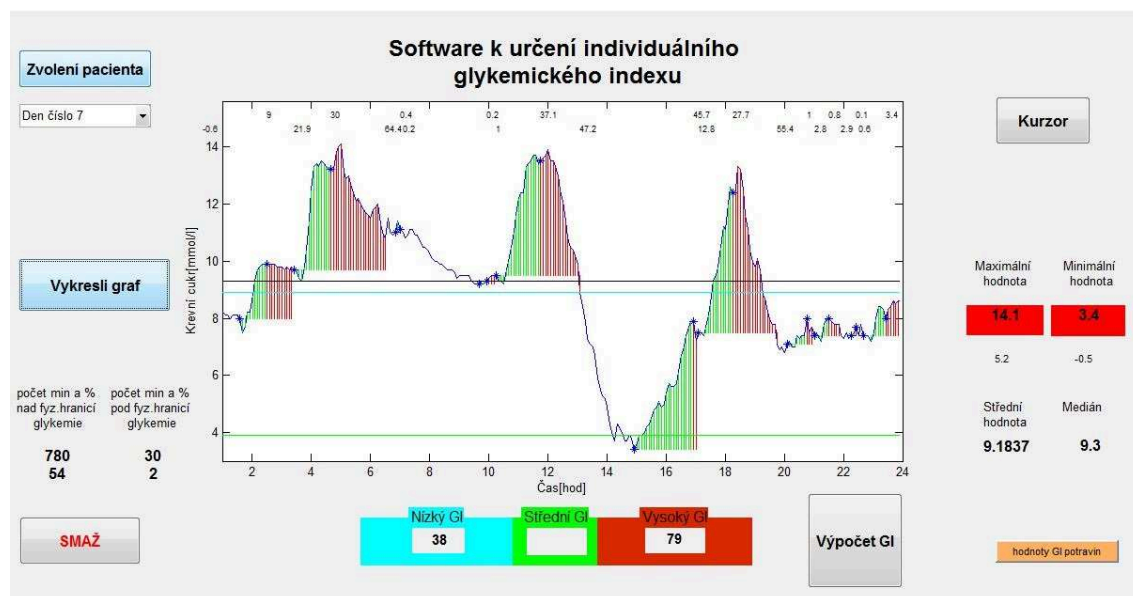
Na obrázku 6 - 5 byl zvolen třetí pacient a šestý den z jeho naměřených dat. Z obrázku lze vyčíst, že byla překročena maximální hodnota fyziologické hranice, která byla dokonce 2 krát vyšší než je stanovená norma. K překročení této hranice došlo kolem čtvrté hodiny ranní. Vybarvené plochy odpovídající vysokým glykemickým indexům jsou mezi 2. až 6. hodinou ranní a mezi 22. až 23. hodinou.



Obr. 6 - 5 Testování software pacient č. 3 den 6

7.6 Test pacienta č. 3(den 7)

Na obrázku 6 - 6 je zobrazen průběh grafu stejného pacienta ale jiný den než na obrázku předchozím. Z obrázku jde vidět, že došlo k nedodržení fyziologických hodnot jak pro maximum tak pro minimum a jejich následný výpočet o kolik minut a procent z celkového měření se jednalo. Většina plochy pod křivkou značí vysoký glykemický index, tudíž obrovská zátěž pro organismus u pacienta s onemocněním diabetes mellitus.



Obr. 6 - 6 Testování software pacient č. 3 den 7

7.7 Zhodnocení testování software

Celkově jsem hodnotil tři pacienty, kdy u každého z nich jsem zvolil dva dny z celkového počtu naměřených dat. Veškeré naprogramované funkce vytvořeného software pracovaly podle nadefinovaných podmínek a jejich hodnoty byly zobrazeny v grafickém rozhraní software.

8 Závěr

Tato diplomová práce je rozšířením bakalářské práce [21], která se zabývala kontinuálním snímáním krevního cukru. Diplomová práce byla rozšířená o další funkce, kde cílovou funkcí bylo určení typu a hodnoty glykemického indexu a vypsání výsledné hodnoty do příslušného pole určující typ glykemického indexu. Vedlejšími funkcemi, o které byla práce rozšířená, bylo určení počtu minut a procent při překročení stanovených fyziologických hladin glykémie z celého průběhu měření za zvolený den, grafické zvýraznění hodnoty určující fyziologické maximum či minimum a zobrazení tabulky průměrných hodnot glykemického indexu potravin a nápojů.

Cílem této práce bylo naprogramovat software, pomocí kterého je možné zjistit typ i hodnotu individuálního glykemického indexu z hladiny krevní glukózy pacienta. Výhodiskem pro naprogramování hlavní funkce a funkcí vedlejších bylo získání dat z hladin krevní glukózy od několika pacientů z jejich kontinuálního monitoru glykémie. K vytvoření software jsem využil program MATLAB. Nejprve jsem si navrhnul vzhled software v GUI (Graphical User Interface) rozhraní, poté jsem naprogramoval jednotlivé funkce a software otestoval na získaných datech od pacientů. Potřebná data byla získána měřením jejich hladin krevního cukru v rozmezí 24 hodin. Hodnoty byly zaznamenávány každých 5 minut, tzn. v průběhu jednotlivých dnů bylo ve zvoleném období u každého ze 14 ti pacientů celkově naměřeno 288 hodnot. Návrh vzhledu software jsem prováděl tak, aby program byl přehledný a snadný k ovládání. Na plochu grafického rozhraní jsem rozmístil nejen tlačítka, kde každé plní svou funkci, ale také pole axes, ve kterém je vykreslen výsledný graf průběhu vývoje hladiny krevního cukru.

Výstupem naprogramovaného software jsou jednotlivé obrázky obsažené v kapitole 5. Grafická znázornění 6 - 1 až 6 - 6 zobrazují závislost koncentrace glukózy u zvoleného pacienta na čase (za 24 hodin). Jednotlivé výstupy software poskytují informace o čase, kdy pacient přijímal potravu, dále informace o maximální a minimální hodnotě cukru v krvi. Software dále umožňuje barevně zvýraznit hodnoty při překročení či zachování fyziologické hladiny glykémie, vypsát počet minut a procent, které přesahují nebo nedosahují stanovení fyziologických hladin glykémie a v neposlední řadě také umožňuje vypočítat přibližné hodnoty glykemického indexu přijaté potravy ve zvoleném časovém úseku. Vykreslené plochy pod křivkou jsou zobrazeny podle stanovených podmínek a jsou barevně rozděleny na dvě části a to, zdali se jedná o proces vstřebávání, nebo o proces trávení potravy. Proces vstřebávání potravy je zahájen při stoupání hladiny koncentrace krevního cukru a je ukončen po dosažení maximální hodnoty. Proces trávení potravy nastává při klesání hladiny krevního cukru z maximální dosažené hodnoty procesu vstřebávání a je ukončen po 2 hodinách, což odpovídá průměrné době trávení potravy u člověka, anebo při opětovném vzrůstu hladiny krevního cukru.

Výsledné grafy a hodnoty glykemických indexů slouží pro experimentální posouzení, tzn., jak změna stravovacího režimu ovlivní kolísání hladiny krevního cukru. Změnou

stravovacího režimu se v tomto případě rozumí vynechání jídla s vysokým glykemickým indexem, které by znamenalo značné zlepšení pro pacienty s diabetem - snížení kolísání hladiny krevního cukru, menší zatěžování organismu či omezení nadměrného ukládání tuků z potravin, které lze zařadit mezi potraviny s vysokým glykemickým indexem.

9 Literatura

- [1] RUŠAVÝ, Zdeněk. *Technologie v diabetologii*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010. 281 s. ISBN 978-80-7262-689-2.
- [2] HALUZÍK, Martin a kol. *Praktická léčba diabetu*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta a.s., 2009. 360 s. ISBN 978-80-204-2071-8.
- [3] ŠKRHA, J. et al. *Diabetologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. 417 s. ISBN 978-80-7262-607-6.
- [4] MARTINIK, K. *Obezita, nadváha, Od teorie k praxi*. Hradec Králové: Garamond s.r.o., 2008. 151 s. ISBN 978-80-86472-37-9.
- [5] MTE - Váš partner při Diabetes: *Glukometry* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.mte.cz/glukometry.htm>
- [6] Wikipedie, otevřená encyklopedie: *Glukometr* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Glukometr>
- [7] Remedia – Internetové stránky českého farmakoterapeutického dvouměsíčníku: *Současné možnosti monitorování glykémie* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Soucasne-moznosti-monitorovani-glykemie/6-F-eG.magarticle.aspx>
- [8] Remedia – Internetové stránky českého farmakoterapeutického dvouměsíčníku: *Přehled glukometrů v ČR* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Prehled-glukometru-v-CR/6-F-zR.magarticle.aspx>
- [9] [Http://www.infoelement.cz/](http://www.infoelement.cz/): *Glukometr Element* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.infoelement.cz/?p=glukometr-element>
- [10] [Http://www.aidia.cz/](http://www.aidia.cz/) [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.aidia.cz/tag/glykemicky-index/>
- [11] [Http://www.duha.cz/](http://www.duha.cz/) [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.heciri.duha.cz/dietologie/dietologie.p>
- [12] [Http://www.smartpress.cz/](http://www.smartpress.cz/): *Glykemický index* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: http://www.smartpress.cz/data/knihy/sp_ukazka_176.pdf
- [13] [Http://www.radsvetla.inky.sk/](http://www.radsvetla.inky.sk/): *Zdravá životospráva* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.radsvetla.inky.sk/novic/zivotosprava.htm>

- [14] Sport Nutrition Vávra: *Glykemický index potravin* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.sportnutrition2.cz/clanek/glykemicky-index-potravin:86/>
- [15] [Http://www.glycemicindex.com/](http://www.glycemicindex.com/) [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.glycemicindex.com/about.php>
- [16] Remedia – Internetové stránky českého farmakoterapeutického dvouměsíčníku: *Integrovaný systém inzulinová pumpa - kontinuální monitor intersticiální glukózy* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Aktuality/Integrovaný-systém-inzulinová-pumpa-kontinuální-monitor-intersticiální-glukózy/6-E-hz.magarticle.aspx>
- [17] [Http://www.medatron.cz/](http://www.medatron.cz/): *Nejpokrokovější dávkovací systém inzulinu* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.medatron.cz/d-info/historie/030.php>
- [18] [Http://www.lekarny-ipc.cz/](http://www.lekarny-ipc.cz/): *Srdce, krev a cévy* [online]. [cit. 2012-04-29]. Dostupné z: <http://www.lekarny-ipc.cz/srdce,-krev-a-cevy/>
- [19] MATLAB [online]. [cit. 2012-04-30]. Dostupné z: <http://uprt.vscht.cz/majerova/matlab/>
- [20] Numerické metody: *Lichoběžníkové pravidlo*. [online]. [cit. 2012-05-02]. Dostupné z: http://www.kvd.zcu.cz/cz/materialy/numet/_numet.html
- [21] RAJMANOVÁ, Petra. *Software pro vyhodnocení kontinuálního snímání krevního cukru*. Ostrava, 2011. Bakalářská práce. VŠB – Technická univerzita Ostrava, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Katedra měřicí a řídicí techniky. Vedoucí práce Ing. Michal Prauzek, Ph.D.